DIAGNOSTIK UND CHIRURGISCHE THERAPIE VON PANKREASTUMOREN

Armin Heid

1981

AUS DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. Heberer

DIAGNOSTIK UND CHIRURGISCHE THERAPIE VON PANKREASTUMOREN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Armin Heid

Tapfheim

1981

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr.F. Rueff
Mitberichterstatter:	Prof. Dr.G. Heberer
Dekan:	Prof. Dr.W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.07.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gewidmet meinem verstorbenen Vater
Dr.Eugen Heid

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung (Entwicklung der Pankreaschirurgie)	1
2.1.	Methodik	2
2.2.	Anatomie und Physiologie des Pankreas	3
2.3.	Diagnostische Verfahren	7
2.3.1.	Laboruntersuchungen	7
2.3.2.	Oesophago-Gastro-Duodenoskopie	9
2.3.3.	Magensaftanalyse	10
2.3.4.	Pankreasfunktionstest	10
2.3.5.	Röntgen	11
2.3.6.	Selektive Angiographie bzw. Zöliakographie	11
2.3.7.	Endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreaticographie (ERCP)	12
2.3.8.	Pankreasszintigraphie	13
2.3.9.	Sonographie	14
2.3.10.	Pankreascytologie, Pankreaskopie und Pankreasbiopsie	14
2.3.11.	Computertomographie	15
2.3.12.	Wertung der Untersuchungsverfahren	15
3.	Pankreas-Karzinome	17
3.1.	Problematik der Pankreas-Karzinome	17
3.1.1.	Ätiologie, Pathologie und Pathophysiologie	17
3.1.2.	Histologie	19
3.1.3.	Lokalisation	23
3.1.4.	Metastasierung	23
3.1.5.	Penetration	26
3.1.6.	Alter und Geschlecht der Patienten	26
3.2.	Erkennung, Verlauf und Einweisung	28
3.3.1.	Symptomatik	32
3.3.2.	Anamnese	39
3.3.3.	Klinische Befunde	41
3.4.	Diagnostik	42
3.4.1.	Labordiagnostik	42
3.4.2.	Röntgendiognostik	44
3.4.3.	Endoskopisch-retrograde Cholangio-Pankreaticographie	49
3.4.4.	Szintigraphie	49
3.4.5.	Sonographie	50
3.4.6.	Computertomographie	50
3.4.7.	Angiographie	50
3.4.8.	Pankreasfunktionstest	51

3.5.	Therapie	52
3.5.1.	Charakteristik der Operationen	52
3.5.2.	Kurativeingriffe und ihre Komplikationen	55
3.5.2.1.	Duodenopankreatektomie	55
3.5.2.2.	Transduodenale Papillenresektion	56
3.5.2.3.	Pankreas-Teilresektionen	56
3.5.3	Kasuistik der Kurativeingriffe	60
3.5.4.	Komplikationen	64
3.5.5.	Ergebnisse	68
3.6.	Palliativeingriffe	69
3.6.1.	Kasuistik	74
3.6.1.1.	Probelaparotomie	74
3.6.1.2.	Biliodigestive Anastomosen	75
3.6.1.3.	Umgehungsanastomosen des Magen-Darm-Trakts	77
3.6.1.4.	Kombinierte biliodigestive und Enteroanastomosen	78
3.6.1.5.	Sonstige Palliativeingriffe	80
3.6.2.	Komplikationen	81
3.6.3.	Ergebnisse der Palliativeingriffe samt Probelaparotomien	86
3.6.4.	Todesursachen	86
4.	Hyperinsulinismus	89
4.1.	Spezielle Problematik und Fragestellung	89
4.1.1.	Pathologie	91
4.1.2.	Lokalisation	91
4.1.3.	Feinbau und Histologie	93
4.1.4.	Pathophysiologie	95
4.1.5.	Alter und Geschlecht	95
4.2.	Symptomatik	97
4.3.	Vorbehandlung und Einweisungsdiagnosen	101
4.4.	Diagnostik	102
4.4.1.	Labordiagnostik	102
4.4.2.	Röntgen	103
4.4.3.	Szintigraphie	105
4.4.4.	Selektive Angiographie	105
4.5.	Operationen	107
4.5.1.	Enukleation	108
4.5.2.	Teilresektion von distal	108
4.5.3.	Totale Pankreatektomie, Duodenopankreatektomie	109

4.6.	Kasuistik	109
4.7.	Komplikationen	111
4.8.	Ergebnisse	113
5.	Zollinger-Ellison-Syndrom (ZES)	116
5.1.	Problematik	116
5.2.	Pathophysiologie	117
5.3.	Vorkommen und Verlauf	119
5.4.	Symptomatik, Diagnose, Differentialdiagnose	120
5.4.1.	Labor	120
5.4.2.	Röntgen	121
5.4.3.	Computertomographie	122
5.4.4.	Sonographie, Pankreasfunktionstest, Duodenoskopie, ERCP	122
5.5.	Therapie	123
5.6.	Prognose	124
5.7.	Kasuistik	124
6.	Verner-Morrison-Syndrom (VMS)	127
6.1.	Problematik	127
6.2.	Kasuistik	129
7.	Zusammenfassung	131
8.	Literaturverzeichnis	132
9.	Lebenslauf	139

DIAGNOSTIK UND CHIRURGISCHE THERAPIE VON PANKREASTUMOREN

1. Einleitung (Entwicklung der Pankreaschirurgie)

Eingriffe am Pankreas fanden relativ spät Eingang in die Chirurgie. Als Geburtsstunde gilt die 1935 von WHIPPLE eingeführte und nach ihm benannte Operation.
Die folgende Tabelle gibt einen kurzen Überblick über die Entwicklung der Pankreaschirurgie.

Tabelle 1: Geschichte der Pankreaschirurgie

17.Jahrundert	Regnier de Graaf Johann Brunner Florentin Schuyl	Versuche an Hunden
1882	Karl Gussenbauer	Marsupialisation einer Cyste
1884	Billroth	Versuch einer totalen Pankreatektomie
1889	Codvilla	Versuch einer Duodeno-pankreatektomie
1935	Whipple Parsons Mullins	Duodenopankreatektomie
1942	Rockey	erste erfolgreiche totale Pankreatektomie

Durch die Verbesserung der Diagnostik, der chirurgisch-technischen Möglichkeiten und der postoperativen Pflege ergab sich seit 1960 eine Zunahme der chirurgischen Eingriffe am Pankreas.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, gestützt auf die Auswertung eines großen Krankengutes, die diagnostischen Möglichkeiten sowie die Erfolge und Komplikationen radikaler oder kurativer Operationsverfahren sowie Palliativmaßnahmen in der Therapie tumoröser Pankreaserkrankungen darzustellen. Die Ergebnisse der Auswertung des Krankengutes werden in Zusammenhang mit der Literatur diskutiert.

Behandelt werden folgende Krankheitsbilder:

1. Pankreaskarzinome
2. Hyperinsulinismus
3. Zollinger-Ellison-Syndrom
4. Verner-Morrison-Syndrom.

2.1. Methodik

Das Krankengut der Chirurgischen Universitätsklinik München umfaßte in dem Zeitraum von 1960 bis 1976 insgesamt 712 Patienten, die unter dem Verdacht einer Pankreaserkrankung stationär aufgenommen wurden. Mit Hilfe der Operationsbücher und der Krankenblattdokumentation konnten schließlich 573 Patienten mit gesicherten Pankreaserkrankungen ermittelt werden, davon 327 tumoröse und 246 entzündliche. Durch sorgfältige Bearbeitung der umfangreichen Krankengeschichten wurden ca. 200 Einzeldaten pro Patient festgehalten und zur Feststellung des Behandlungserfolges u.a. folgende Daten ausgewertet:

- persönliche Daten des Patienten
- Vorbehandlung
- Einweisungsdiagnose
- Aufnahmebefund
- Verdachtsdiagnose
- Anamnese
- Laborwerte
- durchgeführte Untersuchungen

- endgültige Diagnose
- organischer Befund (intraoperativ)
- Operation
- postoperativer Verlauf
- Todesursachen
- Spätergebnisse.

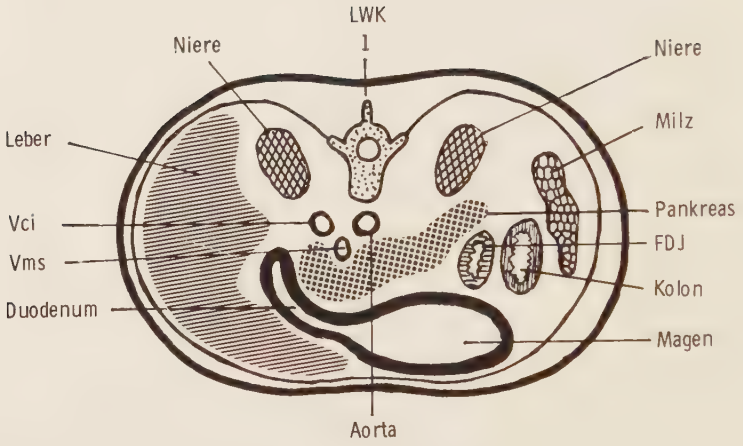
Fragen nach der Effektivität und den Komplikationen bei den verschiedenen Eingriffen, Fragen nach den aussagekräftigsten praeoperativen diagnostischen Untersuchungsmethoden sowie Fragen nach Präventivmöglichkeiten stehen im Vordergrund.

2.2. Anatomie und Physiologie des Pankreas (Abb.1 und Abb.2)

Von Leber und Magen ventral sowie von Wirbelsäule und Aorta dorsal verdeckt liegt die etwa 15 cm lange und bis zu 80 Gramm schwere Drüse im Retroperitonealraum. Sie wird rechts und kaudal vom Duodenum erfaßt, so daß der breite Pankreaskopf in die Konkavität der Duodenalschleife eingelagert ist. Der Pankreaskopf ist gegen den Pankreaskörper hakenförmig abgewinkelt; in der dadurch entstehenden Einziehung verlaufen dorsal vom Pankreas die Vasa mesenterica superior. Der Pankreasschwanz erstreckt sich normalerweise bis zur Milz. Die Vorderfläche des Pankreas wird vom Peritoneum bedeckt, das am Oberrand mit dem Mesocolon verwachsen ist. An der Rückseite des Duodenums verläuft der Ductus choledochus, lateral davon die Arteria pancreatico-duodenalis superior. Am Hinterrand der Kopf-Körper-Grenze vereinigen sich die Vena lienalis und die Vena mesenterica superior zur Pfortader.

Entwicklungsgeschichtlich handelt es sich beim Pankreas um eine Ausstülpung des Duodenums zu einer dorsalen und einer ventralen Anlage, die später miteinander verschmelzen.

Der Ductus pancreaticus, entstanden aus ventralem und mündungsfernem Anteil der dorsalen Anlage, verläuft in Längsrichtung durch das ganze Organ und mündet gemeinsam



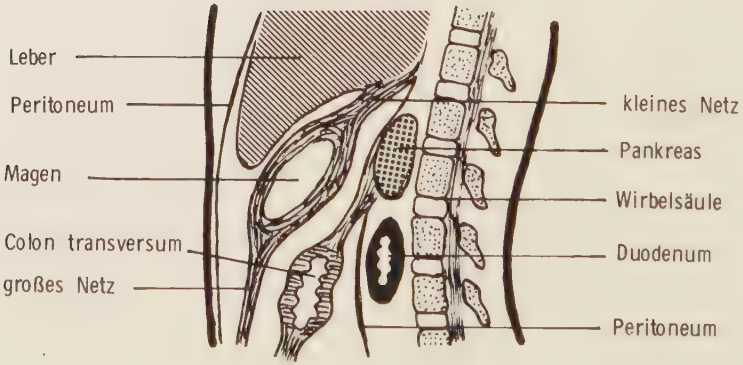


Abbildung 1:

Die topographische Lage des Pankreas im Horizontal- und Sagittalschnitt (modifiziert nach Sobota-Becherer; Atlas der Anatomie des Menschen).

Vci = Vena cava inferior
Vms = Vena mesenterica superior
FDJ = Flexura duodeno-jejunalis

mit dem Ductus choledochus an der Papilla duodeni major. Der mündungsnahe Abschnitt der dorsalen Anlage kann - gelegentlich auch mit Verbindung zum Hauptausführungsgang - als Ductus pancreaticus accessorius an der Papilla duodeni minor münden.

Histologisch und funktionell besteht das Pankreas aus einem exokrinen und einem endokrinen Anteil.
Exokrin: Rein seröse Drüsen. Sie produzieren den alkalischen Pankreassaft, der durch die entsprechenden Ausführungsgänge ins Duodenum gelangt. Das Pankreassekret enthält zahlreiche Verdauungsfermente wie Proteinasen, Lipasen, Amylasen und Maltase.
Endokrin: Langerhans'sche Inseln. Es sind selbständige, im interstitiellen Bindegewebe des exkretorischen Drüsengewebes liegende Zellinseln. Sie entwickeln sich aus dem ventralen Anteil des Urpankreas durch Ausknospung vom Gangsystem. Es werden histologisch die A-, B- und D-Zellen unterschieden. Die B-Zellen bilden das Insulin, die A-Zellen das antagonistisch wirkende Glucagon. Die D-Zellen gelten als Übergangsform zu den B-Zellen. Exo- und endokrines Pankreas sind nicht nur anatomisch miteinander verwoben, auch funktionell existieren zwischen beiden innige, bis heute allerdings nur bruchstückhaft geklärte Beziehungen.

Physiologie des Pankreas

Exokriner Anteil

Ohne exokrines Pankreas ist der menschliche Organismus nicht fähig, von natürlichen Energiequellen zu leben. Es ist andererseits möglich, aufgrund von funktionellen Reserven eines intakten Organteils, mit nur einem Bruchteil seiner ursprünglichen Masse zu leben. Die Drüsenendstücke liefern über die Ausführungsgänge dem Dünndarm die nötigen Enzyme zur Aufschließung von Eiweiß, Kohlehydraten und Fetten. Die proteolytischen Enzyme werden als inaktive Vorstufen sezerniert und erst im Duodenum aktiviert. Lipasen

und Amylase sind auf Gallensalze bzw. Chloridionen angewiesen, um ihre volle Wirksamkeit zu entfalten. Durch diesen 'Vorstufensezernierungsmechanismus' ist das Pankreas vor Selbstverdauung geschützt.
Neben den Enzymen produziert das Pankreas auch noch den alkalischen Bauchspeichel, der - neben der Transportfunktion für die Fermente - die Aufgabe hat, den sauren, proteolytischen Magensaft zu neutralisieren. Somit wird dieser für die empfindliche Duodenalschleimhaut unschädlich,und es wird außerdem noch für einen optimalen pH-Wert für die Enzyme gesorgt. Die Steuerung für die Freisetzung des Bauchspeichels sowie der Enzyme zeigt Abb.2.
Gelangt mit der aufgenommenen Nahrung vom Magen produzierte Salzsäure in das Duodenum, so produziert die Duodenalschleimhaut das Hormon Sekretin, das auf dem Blutweg ins Pankreas gelangt und dort die Freisetzung von alkalischem Pankreassaft induziert.
Die Sekretion von Enzymen wird durch das Hormon Pankreozymin, das mit dem Cholezystokinin identisch ist, vermittelt. Es wird wie das Sekretin von der Duodenalschleimhaut gebildet. Der adäquate Reiz dafür sind vom Magen her kommende Fett- und Eiweißspaltprodukte (62).

Endokriner Anteil

Auf die komplizierten Mechanismen der Regelkreise beim inkretorischen Pankreasteil einzugehen, würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. In den Kapiteln Hyperinsulinismus, Zollinger-Ellison-Syndrom und Verner-Morrison-Syndrom wird auf die Physiologie und Pathophysiologie des endokrinen Pankreas noch näher eingegangen werden (S. 89 ff).
Daß in den Langerhans'schen Inseln A-, B- und D-Zellen vorkommen, wurde schon im histologischen Teil erwähnt. Die B-Zellen produzieren das Insulin, das zur Steuerung des Blutzuckerspiegels unentbehrlich ist. Es bewirkt wie die Glucokorticoide der Nebennierenrinde den Glycogenaufbau in Leber und Muskeln sowie die Oxydation des Traubenzuckers in den Geweben zum Energiegewinn, wodurch

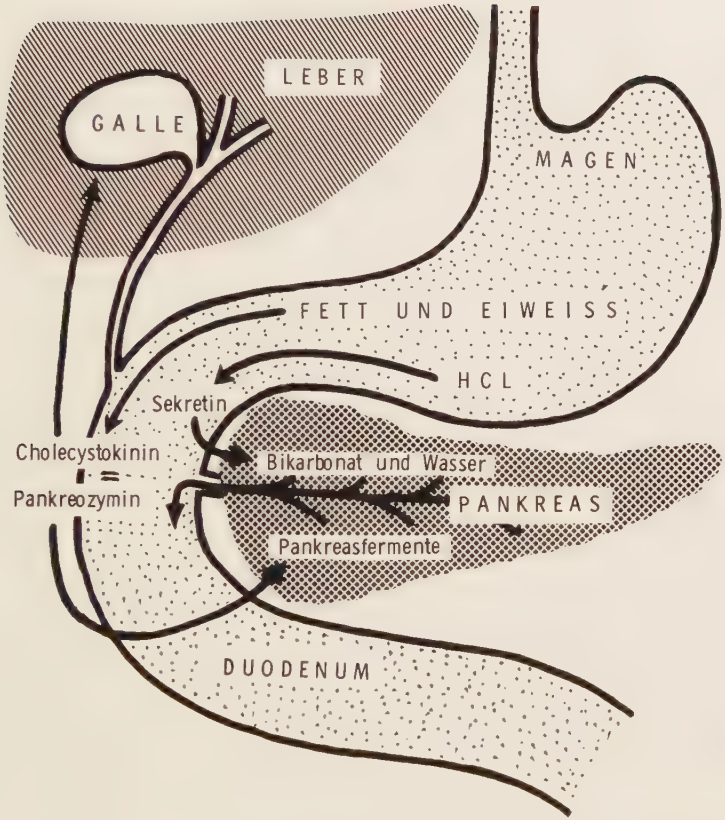


Abbildung 2:

Physiologisch-biochemische Regelmechanismen des exogenen Pankreas (modifiziert nach Ruppin).

der Blutzuckerspiegel gesenkt wird. Wird zu wenig Insulin produziert, wie das bei fortgeschrittener Pankreasinsuffizienz, chronischer Pankreatitis oder Pankreaskarzinom vorkommt, so entsteht auf dieser Basis ein Diabetes mellitus. Wird zu viel Insulin produziert, wie bei Adenomen, manchen Karzinomen oder einer allgemeinen Hyperplasie der Inselzellen, so wird unkontrolliert laufend zu viel Insulin abgegeben; es entsteht das Bild des Hyperinsulinismus.

Die A-Zellen produzieren das Glucagon, das in bestimmter Weise zum Insulin antagonistisch wirkt. Es bewirkt in der Leber den Glycogenabbau, hat aber auf den Zuckerstoffwechsel in anderen Geweben keinen Einfluß.

Die Aufgabe der D-Zellen ist noch genauso wenig erforscht wie ihr etwaiger Zusammenhang mit dem umstrittenen Zollinger-Ellison-Syndrom (62).

2.3. Diagnostische Verfahren

Neben den weitgehenden internistischen Verfahren der Pankreasfunktionsdiagnostik wird hierbei besonders auf die speziellen chirurgisch wichtigen Untersuchungsmethoden für die in dieser Arbeit behandelten Krankheitsbilder eingegangen.

2.3.1. Laboruntersuchungen

Die routinemäßig erhobenen und oft bei Tumoren pathologisch veränderten Laborparameter wie

- erhöhte Blutsenkung
- veränderte Elektrophorese (Erhöhung der α_2- und Y-Globuline)
- Elektrolytverschiebungen
- Blutbildveränderungen (Tumoranämie)
- Veränderungen des Glukosespiegels (Hypoglykämie bei Insulinomen, Hyperglykämie bei Pankreasinsuffizienz)

werden bei Pankreaserkrankungen meist ergänzt durch eine Bestimmung der

- Lipase und
- Amylase.

Pathologische Abweichungen vom Normwert dieser beiden Pankreasenzyme bilden oft den einzigen spezifischen Parameter bei Pankreaserkrankungen. Bei Karzinomen, Hyperinsulinismus und dem Zollinger-Ellison-Syndrom können diese jedoch ebenfalls fehlen. Zur Diagnostik eines Ikterus oder begleitender Leberfunktionsstörungen (Metastasen) ist von großer Bedeutung die Bestimmung von

- alkalischer Phosphatase
- Transaminasen
- Bilirubin
- Gastrin beim Zollinger-Ellison-Syndrom.

2.3.2. Oesophago-Gastro-Duodenoskopie

Diese Untersuchung steht zwar nicht direkt im Zusammenhang mit Pankreaserkrankungen, sie kann allerdings wertvolle Hinweise auf Karzinome und natürlich das Zollinger-Ellison-Syndrom geben. Bei der Differentialdiagnose unklarer Oberbauchbeschwerden, die ja sehr häufig bei Pankreaserkrankungen die Einweisungsdiagnose bilden, ist sie unerläßlich.

Das Papillenkarzinom wird bei der Duodenoskopie meist direkt, also unter Sicht ohne Kontrastmittel, diagnostiziert. Der Tumor führt zu länglichen Verziehungen und zur Zerstörung der Papille. Oft ragt sie als hypervaskularisierter Tumor in das Duodenum hinein, der bei der geringsten Berührung mit dem Instrument sofort blutet (2).
Ein in das Duodenum eingebackener Tumor kann duodenoskopisch diagnostiziert werden. Das Ausmaß einer Duodenumstenosierung durch einen Pankreaskopftumor kann ebenfalls endoskopisch festgestellt werden. Daraus kann man Rückschlüsse ziehen, ob bei einem Palliativeingriff eine

Gastroenterostomie notwendig ist oder nicht, um einer Behinderung der Magen-Darm-Passage durch Weiterwachsen des Tumors vorzubeugen.

2.3.3. Magensaftanalyse

Der Magensaft wird mit Hilfe einer Sonde aus dem Magen gewonnen und sein Säuregrad bestimmt. Es werden zwei Phasen der Magensaftsekretion bestimmt:

1.Phase: Basalsekretion
2.Phase: Stimulation mit Pentagastrin.

Bei abnorm hoher basaler Säuresekretion und geringer Sekretionssteigerung trotz maximaler Stimulation besteht Verdacht auf ein Zollinger-Ellison-Syndrom. (s.S.116)

2.3.4. Pankreasfunktionstest

Eine exakte und gut reproduzierbare Methode zur Bestimmung der exokrinen Pankreasfunktion ist der kombinierte Sekretin-Pankreozymin-Test. Hierzu wird unter endoskopischer Kontrolle eine Bartelheimer- oder Lagerlöf-Sonde via Oesophagus und Magen ins Duodenum eingeführt und Pankreassaft während drei Phasen gewonnen.

1.Phase: Basalresektion
2.Phase: unter Sekretin-Stimulation
3.Phase: unter kombinierter Sekretin- und Pankreozymin-Stimulation.

Da das Pankreassekret nicht vollständig gewonnen werden kann, wird durch einen dünnen Katheter, der sich in der Sonde befindet, gleichmäßig eine radioaktive Markersubstanz instilliert. Aus der Aktivität der instillierten Substanz und der Aktivität und Menge des gewonnenen Sekretes kann man genau das Volumen des abgegebenen Pankreassekretes berechnen. Neben dem Volumen werden vor allem Bicarbonat,

Amylase-, Lipase-, Trypsin- und Chymotripsinaktivität bestimmt. Bei den meisten Pankreaserkrankungen ist die Pankreassekretion eingeschränkt.

2.3.5. Röntgen

Eine direkte Darstellung des Pankreas ist bis heute noch nicht möglich. Man greift deshalb auf indirekte Verfahren zurück, wie ERCP oder selektive Angiographie. Neben diesen beiden Möglichkeiten zur röntgenologischen Pankreasdiagnostik stehen folgende Techniken zur Verfügung, die Hinweise auf eine Pankreaserkrankung geben können:

- Abdomenleeraufnahme
- Pankreaszielaufnahme
- Magen-Darm-Passage
- Doppelkontrastverfahren
- Hypotone Duodenographie
- Pyelographie
- Kolonkontrastdarstellung
- i.v.Cholangiogramm.

Auf die Aussagekraft und Techniken der einzelnen Verfahren wird später (S.44 - S.47) noch ausführlicher eingegangen.

Bei all diesen Verfahren kann man nur indirekte Rückschlüsse auf anatomisch-pathologische Veränderungen am Pankreas ziehen, z.B. aus Verdrängungszeichen, Impressionen, Verziehungen oder kalkdichten Verschattungen.

2.3.6. Selektive Angiographie bzw. Zöliakographie

Mit Hilfe eines über die A.femoralis eingeführten Katheters ist eine selektive Darstellung der Pankreasgefäße möglich. Dies ist als invasiver Eingriff für den Patienten belastend und nicht ungefährlich. Die Zöliakographie stellt mitunter eine der schwierigsten angiographischen Unter-

suchungsmethoden dar und erfordert eine exzellente Technik und Erfahrung. Aus diesem Grund muß die Indikation für diese Untersuchung sehr streng gestellt werden. Abgesehen vom Variationsreichtum der intrapankreatischen Gefäße sind die pathologischen Befunde oft nur spärlich ausgeprägt.

Es gelten folgende Kriterien der angiographischen Pankreasdiagnostik (24):

1. Nachweis von pathologischen Gefäßstrukturen
2. Verdrängung von Gefäßabschnitten oder Streckung und Starre des Gefäßverlaufs
3. Gefäßabbrüche und Konturunregelmäßigkeiten, wie sie für Pankreastumoren typisch sind
4. umschriebene verstärkte oder verminderte Kontrastanfärbung des Parenchyms in der Spätphase.

Gut zu erfassen - da besser vaskularisiert - sind Inselzelltumoren.
Seit einigen Jahren ist die Technik so ausgereift, daß in unserer Klinik vor jedem elektivem Eingriff wegen eines Pankreastumors eine Zöliakographie praeoperativ durchgeführt wird. Spätaufnahmen der Zöliakographie können als indirekte Splenoportographie wesentliche Aufschlüsse über die Durchgängigkeit der Pfortader geben, was für die operative Therapie der Pankreaskarzinome von wesentlicher Bedeutung ist.

2.3.7. Endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreaticographie (ERCP)

Es handelt sich im Prinzip um eine kombinierte endoskopisch-radiologische Kontrastmitteldarstellung des Pankreasgangsystems. Ähnlich wie bei der Gastroskopie wird ein flexibles Fiberglasendoskop mit Kaltlichtquelle und schwenkbarer abgewinkelter Optik in das Duodenum eingeführt und die Papilla vateri mit einem dünnen Katheter kanüliert. Ist es

gelungen, den Katheter in die Papille einzuführen, so wird wasserlösliches Röntgenkontrastmittel in das Gangsystem instilliert. Normalerweise stellen sich die Gallenwege und ein schlanker, glattwandiger Ductus pancreaticus mit feinen Verzweigungen dar.
Folgende Gangveränderungen können auf ein Pankreaskarzinom hinweisen:

1. einzelne, irreguläre Stenosen mit und ohne praestenotische Ektasie des Hauptgangs
2. Verschluß des Hauptgangs
3. Verschiebung des Ductus Wirsungii
4. Veränderungen der Seitenarme in Tumornähe
5. lakunäre Ansammlung von Kontrastmittel
6. Veränderungen des Gallengangs.

Die ERCP bedeutet für den Patienten eine nicht unerhebliche Belastung und birgt immer die Gefahr einer akuten Pankreatitis, die lebensbedrohliche Ausmaße annehmen kann. Sie kann praktisch nur dann durchgeführt werden, wenn bei eventuellen Komplikationen sofort die notwendigen Schritte unternommen werden können.

2.3.8. Pankreasszintigraphie

Eine früher gebräuchliche Methode der szintigraphischen Pankreasdarstellung ist die mit 75 Se-Methionin. Die radioaktive Substanz wird nach i.v.Applikation in einer Dosis von 3,5 Ci/kg Körpergewicht in die Verdauungsfermente des Pankreas eingebaut. Nach ca. 30 Minuten kann das Pankreas mit dem üblichen Szintigraphieverfahren dargestellt werden. Es zeigt sich normalerweise eine etwa Komma-förmige Speicherungsfigur; allerdings kommt es sehr oft zu einer Überlagerung durch die angrenzende Leberaktivität. Die Pankreasszintigraphie wurde in letzter Zeit wegen zu geringer Aussagekraft weitgehend verlassen zugunsten der Sonographie und der Computertomographie.

2.3.9. Sonographie

Die Sonographie hat bei der Pankreasdiagnostik den Vorteil, daß sie den Patienten praktisch nicht belastet, schnell durchgeführt werden kann und in der Hand des Geübten sehr aussagekräftig ist. Verwandt wird meist das zweidimensionale B-Verfahren, das trotz schwieriger Darstellbarkeit des Pankreas gute Ergebnisse liefert. Im Gegensatz zum A-Verfahren, das nur ein oszillographisch sichtbares, eindimensionales Echo eines gebündelten Ultraschallstrahls an einer Organoberfläche erzeugt, wird beim B-Verfahren durch einen fortlaufenden Ultraschallstrahl ein zweidimensionales Schnittbild durch eine Körperebene auf einem Monitor erzeugt. Der typische Befund eines Pankreastumors ist die scharf begrenzte, umschriebene Vergrößerung eines Teils des Pankreas mit homogener, echoarmer Struktur. Manchmal finden sich pseudopodienartige Ausläufer (45, 59).

2.3.10. Pankreascytologie, Pankreaskopie und Pankreasbiopsie

Beim Pankreasfunktionstest und bei der ERCP können Pankreassaft und somit auch Zellmaterial gewonnen werden. Dieses wird histologisch untersucht und kann ein Karzinom aufdecken. Eine direkte Betrachtung des Pankreas ist in seltenen Fällen bei einer Laparoskopie möglich; vor allem bei schlanken Patienten, wenn das praepankreatische Fettgewebe nicht so stark entwickelt ist, oder wenn das Pankreas infolge tumoröser Entwicklung besonders prominent erscheint. Da der linke Leberlappen dazu angehoben werden muß, ist diese Untersuchung trotz ausgedehnter Anaesthesie für den Patienten meist schmerzhaft. Ein weiterer Nachteil ist, daß man lediglich die Ventralseite des Pankreaskopfes sieht. Biopsien sind unter Sicht prinzipiell möglich, aber mit geringer Treffsicherheit behaftet und wegen etwaiger Provokation einer akuten Pankreatitis und der Blutungsgefahr äußerst gefährlich (24).

2.3.11. Computertomographie

Die genaue Funktionsweise der Computertomographie hier zu erklären, würde zu weit führen. Es sei hierbei kurz erklärt, daß ein scharf gebündelter Röntgenstrahl rasterförmig in verschiedenen, senkrecht zur Körperachse liegenden Richtungen einer imaginären Ebene durch den Körper geschickt wird. Die vom gegenüber der Strahlungsquelle liegenden Detektor aufgefangenen Impulse verschieden starker Intensität werden mit Hilfe eines Computers zu einem Bild zusammengefaßt; dieses Bild entspricht der entsprechenden Schnittebene durch den Körper.
Das typische Computertomographiebild bei malignen Pankreaserkrankungen ist eine lokalisierte Vergrößerung des betroffenen Organabschnitts. Beim Pankreaskopfkarzinom findet sich häufig ein proximal erweiterter Ausführungsgang bzw. beim Gallenwegsverschluß ein gestauter Ductus choledochus sowie evtl. erweiterte intrahepatische Gallengänge oder eine hydropische Gallenblase. In der Dichte bestehen keine Unterschiede gegenüber normalem Pankreasgewebe. Wenngleich bei der Computertomographie mit Röntgenstrahlen gearbeitet wird, ist die dadurch entstehende Belastung des Patienten wesentlich geringer als bei normalen Röntgenaufnahmen bzw. Durchleuchtungsverfahren (30).

2.3.12. Wertung der Untersuchungsverfahren

Unter Berücksichtigung der Effektivität der einzelnen Untersuchungsverfahren und der damit verbundenen Belastungen für den Patienten muß man sicherlich die Sonographie und die Computertomographie als am geeignetsten zur Erkennung eines Pankreaskarzinoms anerkennen. Selbstverständlich sind die Ergebnisse der selektiven Angiographie bzw. der Endoskopie ebenfalls sehr gut; allerdings erfordern diese beiden Methoden eine exzellente Technik und Erfahrung des Untersuchers und bedeuten eine ebenfalls nicht unerhebliche

Belastung des Patienten. Pankreaszielaufnahmen und Magen-Darm-Passage sind zwar für den Patienten weniger belastend, klare Untersuchungsergebnisse sind allerdings sehr selten. Die Szintigraphie wurde wegen der schlechten diagnostischen Ergebnisse bei Pankreaskarzinom in unserer Klinik verlassen.

Zur Zeit wird an unserer Klinik vor elektiven Pankreasoperationen folgendes Untersuchungsschema in der genannten Reihenfolge angewandt:

1. Sonographie
2. Abdomenleer- bzw. Pankreaszielaufnahme
3. i.v.Cholangiogramm
4. Magen-Darm-Passage mit Doppelkontrastverfahren
5. endoskopisch retrograde Cholangio- Pankreatikographie (ERCP)
6. Computertomographie
7. selektive Angiographie mit Splenoportographie.

Dieses Schema kann natürlich von Patient zu Patient individuell variiert werden. Sollten sich bei der Untersuchung Hinweise auf Verdrängung der Harnwege oder des Dickdarms ergeben, wird die Diagnostik um Colon-Kontrasteinlauf oder i.v.Urogramm erweitert.
Besteht ein Verschlußikterus und ist dadurch eine Darstellung der Gallenwege im i.v.Cholangiogramm nicht möglich, sollte zusätzlich eine percutane transhepatische Gallengangsdarstellung durchgeführt werden.

3. PANKREAS-KARZINOME

3.1. Problematik des Pankreas-Karzinoms

Nach unseren Ergebnissen sowie Literaturangaben (1, 24) ist es als Tatsache hinzunehmen, daß die Anzahl der Pankreas-Karzinome in den letzten Jahren zugenommen hat. Wir beobachteten in den Jahren 1960 bis 1976 insgesamt 310 Pankreaskarzinome, die an unserer Klinik chirurgisch behandelt wurden (siehe auch Kasuistik am Ende des Abschnitts). Ob diese Tatsache nun aufgrund einer verbesserten Diagnostik besteht, oder ob bislang noch ungekannte Faktoren die häufigere Genese des Tumors beeinflussen, ist z.Zt. noch nicht geklärt. Die momentane Häufigkeit kann man etwa mit der des Prostatakarzinoms, des Oesophaguskarzinoms oder des Querkolonkarzinoms vergleichen (15).
Aber nicht nur die Häufigkeitszunahme maligner Pankreaserkrankungen ist Gegenstand vermehrten Interesses, sondern auch die Tatsache, daß die Prognose bislang grundsätzlich inoperabler Tumoren durch immer feinere Operationstechniken eine steigende Tendenz aufweist. Selbst bei inoperablen Karzinomen bringt eine Palliativoperation dem Patienten eine Linderung des infausten Leidens.
Ein prognostisch wichtiger Faktor ist zweifelsohne die rechtszeitige Erkennung des Karzinoms, was letztlich den Ausschlag über die Art des Eingriffs gibt. Daß die Früherkennung trotz Zuhilfenahme aller modernen Untersuchungsmethoden unbefriedigende Ergebnisse liefert, ist momentan noch Realität. Die endgültige Diagnose ist häufig nur dem Chirurgen möglich, der bei eröffneter Bauchhöhle mit Hilfe des Schnellschnitts einen histologischen Nachweis der Dignität führen kann.

3.1.1. Ätiologie, Pathologie und Pathophysiologie

Die Ätiologie des Pankreaskarzinoms ist noch ungeklärt. Wahrscheinlich spielt die chronische Pankreatitis eine große

Rolle, da der Umbau dabei erheblich ist und somit durch eine permanente Reizung des Organs der Grundstock für eine karzinomatöse Entartung gelegt werden kann. Besonders auffällig sind die Veränderungen am Gangepithel (9, 68). Schließlich gelang in einigen Fällen der Nachweis von Mikrokarzinomen auf dem Boden solcher Epithelhyperplasien. Der Beweisführung solcher ätiologischer Momente sind allerdings Grenzen gesetzt, da es nur selten möglich ist, diese Fragen am anatomischen Material zu klären. Weiterhin beobachtet man beim Pankreaskarzinom stets eine begleitende, chronisch-fibrosierende, oft auch eine sekundär tryptische Pankreatitis. Oft ist auch die ganze Drüse durch das Karzinom zerstört. Es ist somit schwierig festzustellen, ob vor dem Karzinom bereits die chronische Pankreatitis bestand oder ob sie die Folge des Karzinoms ist. In Einzelfällen wird auch von akuten Pankreatitiden berichtet, die längere Zeit vor der karzinomatösen Entartung bestanden. Das Problem der kausalen Beziehung zwischen Pankreatitis und Karzinom wurde in der Literatur vielfach behandelt und bekommt erst jetzt, nachdem die Pankreatitis öfters chirurgisch angegangen wird, wieder Bedeutung. In unserem Untersuchungsgut fanden sich nur 7 Patienten (2,4% des Patientenguts) mit positiver Pankreatitis-Anamnese. Dies steht in Widerspruch mit der von GROETZINGER et al. 1969 erarbeiteten Studie, in der er in 43% der Fälle einen Zusammenhang von chronischer Pankreatitis und dem Pankreaskarzinom sah (28). FORELL (24) sieht einen deutlichen Zusammenhang zwischen einem gesteigerten Alkoholkonsum vor allem bei Jugendlichen oder einer Überernährung, die via chronischer Pankreatitis zum Pankreaskarzinom führen kann. Immerhin gaben 10% unserer Patienten mit Pankreaskarzinom anamnestisch einen erheblichen Alkoholabusus an (s.Abb. 11).

Eine besondere Bedeutung kommt der Beziehung zwischen Pankreaskarzinom und dem Diabetes mellitus zu (8). Pankreaskarzinome sind bei Diabetikern 5 - 10 mal häufiger als bei Nichtdiabetikern. HERFORT (33) beschreibt sogar, daß Diabetike

bis zu 30 mal häufiger betroffen sind, während DÖRKEN (19) wiederum die Ansicht vertritt, daß die Zuckerkrankheit nicht zum Erwerb des Pankreaskarzinoms disponiert.
54 von 296 Patienten unseres Krankenguts (19%) waren bei Erkennung des Karzinoms an einem manifesten Diabetes mellitus erkrankt.

3.1.2. Histologie

Histopathologisch handelt es sich beim primären Pankreaskarzinom um ein kleinalveoläres Adenokarzinom mit starker Bindegewebsentwicklung. Ferner sieht man Plattenepithelkarzinome, kleinzellige und scirrhöse, anaplastische Karzinome. Selten finden sich medulläre oder gallertartige Karzinome. Sarkome sind sehr selten. Ausgangsort der tumorösen Entartung ist meist das Epithel der Ausführungsgänge, manchmal das Acinusgewebe. Eine Bevorzugung des anatomischen Sitzes für ein bestimmtes Karzinom besteht nicht (44).

Bei unserem Krankengut wurde bei 74 Patienten (25%) auf die histologische Begutachtung verzichtet, wenn der genaue histologische Befund ohne therapeutische Konsequenzen bliebe - teils wegen der für Pankreaskarzinome typischen erhöhten Blutungsneigung, teils wegen der infausten Prognose des makroskopischen Befundes, z.b. bei Peritonealkarzinose oder ausgedehnter Metastasierung.
Von 218 histologischen Pankreasgewebsuntersuchungen wurde in 119 Fällen die Diagnose Adenokarzinom gestellt (40,2% der Gesamt-Karzinome). Davon wurden bei 74% die Adenokarzinome näher differenziert. Es ergaben sich folgende Befunde:

	Patientenzahl	% d.Ges.Befunde
schleimbildendes Adenokarzinom	27	9,1
gering bis mäßig differenz.Adenokarzinom	22	7,4
gut bis hochdifferenziertes Adenokarzinom	7	2,4
entdifferenziertes Adenokarzinom	5	1,7
polymorphkerniges Adenokarzinom	2	0,7.

11,5% der Karzinome konnten histologisch nicht näher differenziert werden. Die soliden Karzinome bilden mit 20 Fällen den zweithäufigsten Befund, was nicht dem Ergebnis von SCHLICK (64) entspricht, der die scirrhösen Karzinome an zweiter Stelle einordnet. Von den beiden Zylinderepithelkarzinomen, die gefunden wurden, könnte es sich bei einem davon evtl. um die Metastase eines Magenkarzinoms handeln. Bei den schleimbildenden Adenokarzinomen käme in einem Fall ebenfalls eine Metastase eines Ovarialkarzinoms in Frage.
2 Karzinome waren so stark entdifferenziert, daß der Ausgangspunkt nicht mehr nachgewiesen werden konnte. Zwei ausgesprochene Raritäten im Bereich der Pankreaskarzinome waren ein Leiomyosarkom und ein typisches Inselzellkarzinom, das jedoch keinen Hyperinsulinismus verursachte. Neben den bereits beschriebenen und in Abb. 3 aufgeführten histologischen Befunden ergaben sich zweimal ein Zylinderepithelkarzinom, ein Gallertkarzinom, ein undifferenziertes retikuläres Sarkom, ein stark entdifferenziertes Karzinom sowie je einmal ein seröses Karzinom, ein Glomus-Tumor, ein wenig differenziertes trabekuläres Karzinom, ein Plattenepithelkarzinom, ein sarkiös gebautes Karzinom, ein Leiomyosarkom sowie ein nicht-Insulin-produzierendes Inselzellkarzinom.

Einige Fälle von ausgesprochenen Mischtumoren konnten ebenfalls beobachtet werden, wobei allerdings immer ein Adenokarzinom eine Komponente bildete.

Adeno- und solides Karzinom	3 Patienten
Adeno- und Plattenepithel-Karzinom	1 Patient
Adeno- und scirrhöses Karzinom	1 Patient
Adeno- und Gallert-Karzinom	1 Patient.

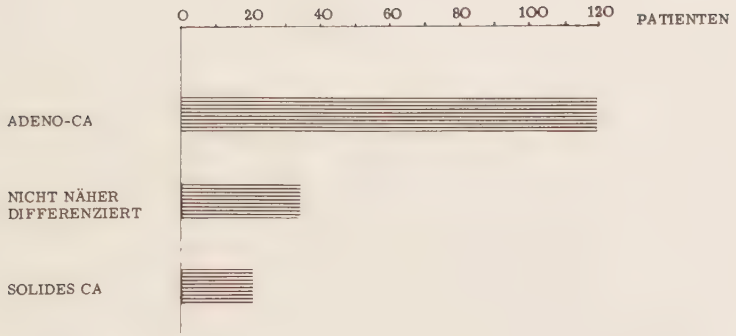


Abbildung 3:

Die häufigsten histologischen Befunde bei malignen Erkrankungen des exokrinen Pankreas (262 Patienten, weitere seltenere Befunde s.Text).

Histologische Nebenbefunde

An histologischen Nebenbefunden fanden die Pathologen neben der fast immer bei Karzinomen präsenten fibrosierenden Entzündung:

Entzündung der Gallenwege	27 Patienten
interstitielle Fibrose des Pankreas	6 Patienten
Lymphangitis und Lymphadenitis	4 Patienten
Duodenitis	2 Patienten
Milzentzündung	1 Patient.

Insgesamt 19 mal, das sind 6,48% des gesamten Krankengutes, wurde kein Karzinom gefunden. Es bestand also ein Widerspruch zwischen den Chirurgen, die sich in allen 19 Fällen eindeutig nach den makroskopischen Befunden für ein Karzinom aussprachen, und den Pathologen.

Es wurden folgende histologische Befunde gestellt:

chronisch fibrosierende Pankreatitis	5 Patienten
kein pathologischer Befund	3 Patienten
Cholangitis und Hepatitis	3 Patienten
unspezifische Entzündung u.Pankreasfibrose	2 Patienten
chronische Cholecystitis	2 Patienten
chronisch penetrierendes Magenulcus	1 Patient
Cholanitis und Cholecystitis	1 Patient
Cholangitis	1 Patient
unspezifische hyperplastische Lymphadenitis	1 Patient.

Wahrscheinlich wurde bei diesen Patienten die Probeexsision nicht an einer typischen Stelle entnommen. Ein benigner histologischer Befund schließt somit bei bestehendem klinischem Verdacht ein Karzinom nicht aus.

Makroskopisch sind die Pankreaskarzinome sehr variabel. Häufig bilden sie einen großen Knoten im Pankreaskopf, der allerdings nur in etwa einem Viertel der Fälle praeoperativ palpabel ist (s.Befunde). Durch den Verschluß - bewirkt

durch Kompression oder infiltratives Wachstum - entwickelt sich meist eine Retentionspankreatitis, die zu einer diffusen Fibrose führt und dem Untersucher differentialdiagnostisch große Schwierigkeiten bereiten kann.

3.1.3. Lokalisation

Abbildung 4 gibt die Lokalisation der Pankreaskarzinome wieder. Die Papillenkarzinome sind in der Zahl der Kopfkarzinome enthalten, da sie weder histologisch von diesen getrennt werden können, noch in fortgeschrittenem Stadium der Ausgangsort des Karzinoms eindeutig zu bestimmen ist (63). In unserem Patientengut fanden sich nur 21 eindeutig identifizierbare Papillenkarzinome. Bei 25 Patienten war eine genaue Lokalisation nicht möglich.
Die Verteilung der Karzinome auf die verschiedenen Regionen der Drüse stimmt in unserer Arbeit weitgehend mit der anderer Autoren überein (Abb.4) (24).

3.1.4. Metastasierung

Beim Pankreaskarzinom tritt sehr frühzeitig Metastasierung ein. In unserem Patientengut fanden sich bei 142 Patienten (49%) eindeutig lokalisierbare Metastasen. Wie beim Magenkarzinom ist die Virchow'sche Drüse - ein Lymphknoten hinter dem claviculären Ansatz des linken M.sternocleidomastoideus - gelegentlich vergrößert. Hämatogene Metastasen finden sich der Anatomie entsprechend vor allem in der Leber. Nach SILVER und LUBLINGER sind bei 95%, nach CAMPBELL bei 75% Lebermetastasen nachzuweisen (13, 66).
Neben den pankreasnahen Lymphknoten werden vor allem noch das Peritoneum, das Mesenterium, Großes und Kleines Netz sowie das Querkolon und der Magen von Metastasen befallen. Eine genaue Aufzählung der Metastasenlokalisation gibt Abbildung 5 wieder. Es fanden sich des weiteren Metastasen

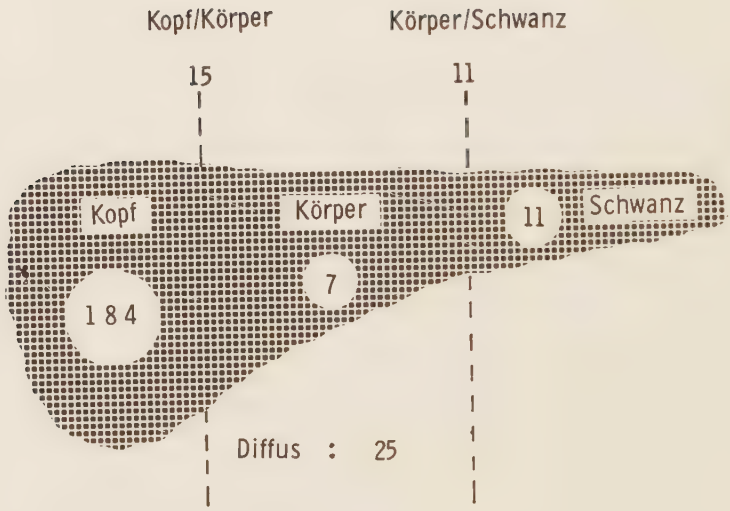


Abbildung 4:

Lokalisationshäufigkeit der Pankreaskarzinome bei unserem Patientengut.

Prozentuale Verteilung:		
	Kopf	72,8 %
	Kopf/Körper	5,9 %
	Körper	2,8 %
	Körper/Schwanz	4,3 %
	Schwanz	4,3 %
	Diffus	9,9 %

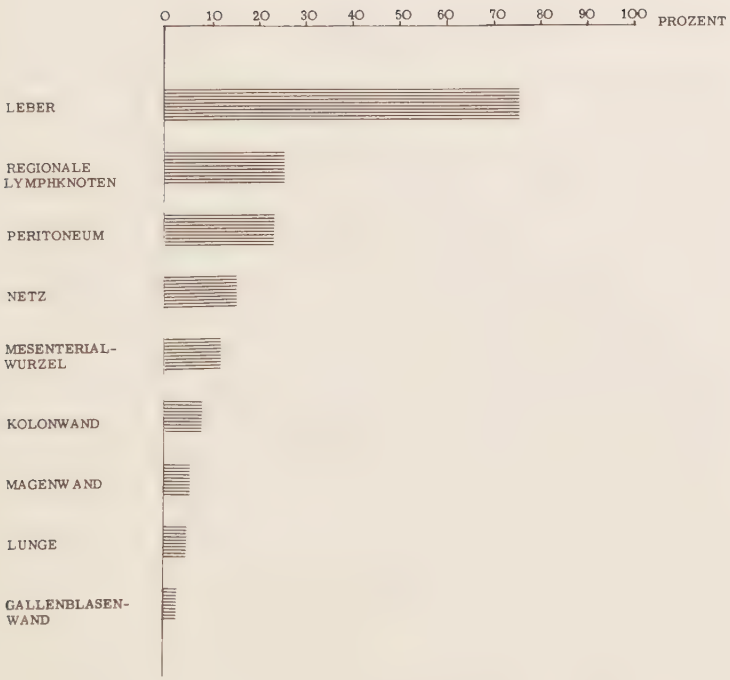


Abbildung 5:
Lokalisation der Metastasen beim Pankreaskarzinom

in den Nieren, den Nebennieren, an der Haut, den Knochen, den pankreasnahen Gefäßen, den Gallenwegen sowie vereinzelt am Duodenum, an Ovar, Milz, Diaphragma, Wirbelsäule sowie am Ligamentum hepato-duodenale.

3.1.5. Penetration

In 23,1% des Patientengutes hatte das Pankreaskarzinom bereits benachbarte Organe infiltrativ verändert. Hier stehen eindeutig Magen und Duodenum an der Spitze. Prognostisch besonders ungünstig ist die Penetration in die pankreasnahen Gefäße - vor allem in die Aorta, weil dann das Karzinom technisch nicht operabel ist. RAIA (57) fand bei 95% seiner Patienten eine Ausbreitung in die perineuralen Scheiden, der rami coeliaci des Plexus solaris sowie in Ästen des N.splanchnicus. Sie ist zwar nicht typisch für das Pankreaskarzinom allein, aber für die Karzinome in dieser Körperregion. In dem perineuralen Übergriff bis zum Plexus solaris dürfte man die Ursache der intensiven Schmerzen beim Pankreaskarzinom sehen (sog. Neuralgia coeliaca).

3.1.6. Alter und Geschlecht der Patienten

Der Häufigkeitsgipfel beim Pankreaskarzinom liegt zwischen dem 50. und 70.Lebensjahr. Das Durchschnittsalter liegt in der gesamten Literatur bei etwa 65 Jahren, in genauer Übereinstimmung mit dem von uns ermittelten. Pankreaskarzinome vor dem 30.Lebensjahr sind relativ selten. Wir haben in unserem Patientengut nur 2 Frauen, die vor dieser Aetas erkrankten. Als jüngster Patient mit Pankreaskarzinom gilt in der Weltliteratur ein 15 Monate alter Säugling; ebenfalls sind Erkrankungen bei einem etwa 5 1/2 Monate alten Säugling bzw. 17-jährigen Mädchen bekannt. Der älteste Patient wurde mit 104 Jahren beschrieben. Die Werte in Abb. 6 zeigen

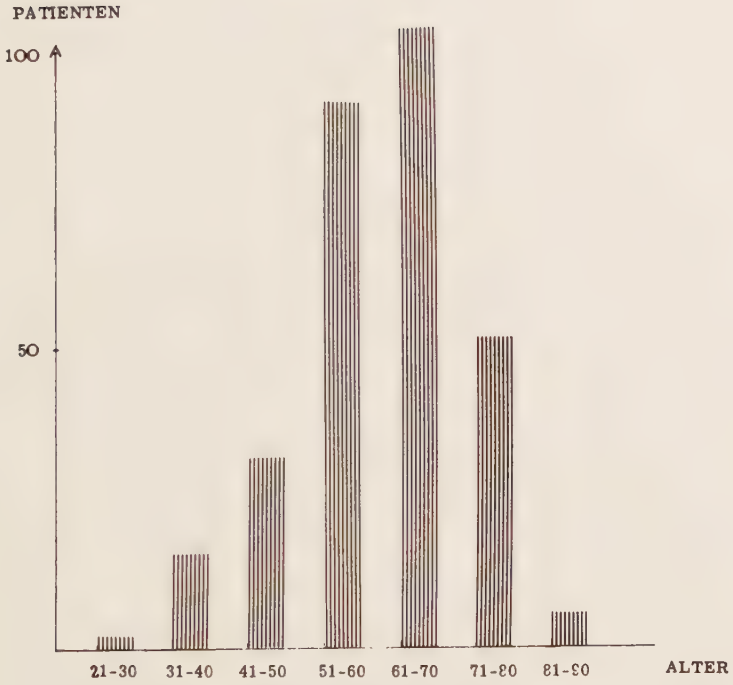


Abbildung 6:

Altersverteilung der Patienten mit exokrinen Pankreaskarzinomen.

deutlich die Spitze zwischen dem 61. und 70.Lebensjahr. Das männliche Geschlecht ist etwas häufiger befallen als das weibliche. Bei unserem Patientengut besteht ein Geschlechterverhältnis von 1,4 männlich zu 1,0 weiblich. GULLICK berichtet von 1,8 : 1,0. Die höchste Rate wird mit 9 : 1, die niedrigste mit 1,4 : 1 beschrieben (20, 37, 52). Die Frauen überwiegen etwas in den jüngeren und älteren Jahrgängen, die Männer eindeutig in den mittleren.

3.2. Erkennung, Verlauf und Einweisung

Die erfolgreiche Behandlung der Pankreaskarzinome ist wie bei allen Karzinomen in erster Linie von einer Frühdiagnostik abhängig, da die Tumoren rasches Wachstum, frühe Metastasierung und Infiltration sowie keine speziellen Frühsymptome zeigen. Man sollte daher bei unklaren Oberbauchbeschwerden- zumal, wenn sich für eine Erkrankung von Gallenblase, Magen und Leber kein Anhalt findet - sofort die Diagnostik in Richtung Pankreaskarzinom lenken. Vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Konsultation des Arztes vergehen durchschnittlich 6 - 8 Wochen. Wenn man eine ambulante Behandlungsdauer von 4 - 6 Monaten bis zur stationären Aufnahme und eine Zeitspanne zwischen Krankheitsbeginn und Tod von 3 - 9 Monaten annimmt, so wird verständlich, daß sehr viele Patienten nur noch probelaparotomiert, höchstens palliativ behandelt werden können (24). Einer Vorbehandlung in einem anderen Krankenhaus unterzogen sich bei unserem Krankengut 82,4% der Patienten; 13,5% wurden vom niedergelassenen Arzt direkt in die Universitätsklinik eingewiesen, und bei 4 Patie ten (= 1,36%) fand aufgrund der akuten Symptomatik eine direkte Notaufnahme statt. Bei 2,7% der Patienten fehlen Angaben hinsichtlich der Vorbehandlung.

Abb. 7 gibt die Anzahl der richtigen Einweisungsdiagnosen in dem bearbeiteten Zeitraum wieder.

Abbildung 7:

Praeoperativ richtige Verdachtsdiagnosen exokrines Pankreaskarzinom (in Prozent/Jahr).

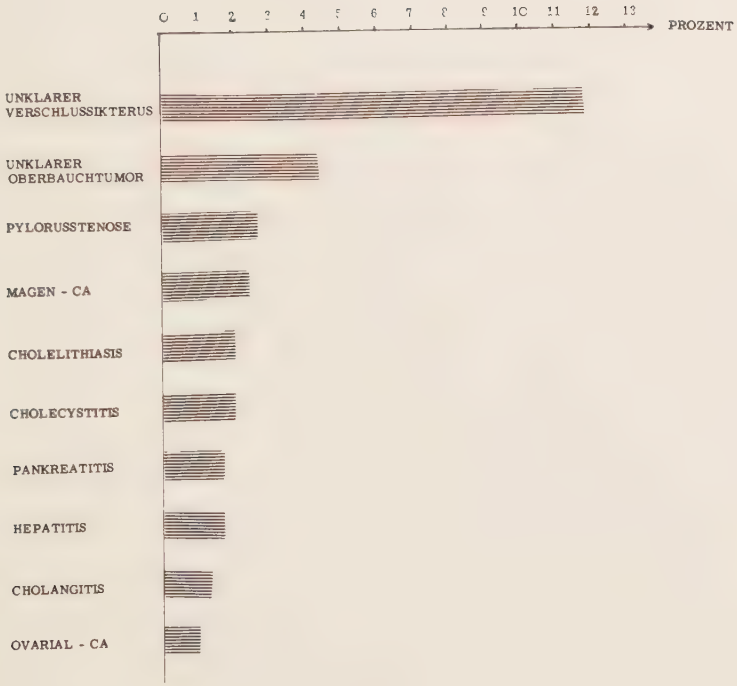
Der Durchschnitt der richtigen Verdachtsdiagnosen lag im Beobachtungszeitraum bei ca. 65% (gestrichelte senkrechte Linie). Es ist deutlich zu sehen, daß die richtigen Verdachtsdiagnosen in den letzten Jahren des Beobachtungszeitraumes durchwegs überdurchschnittlich waren, was wohl auf die verbesserten diagnostischen Möglichkeiten zurückzuführen ist.

Man müßte bei der Betrachtung der Erfolgsziffern richtiger Einweisungsdiagnosen erwarten, daß diese von 1960 bis 1976 durch die besseren Diagnosemöglichkeiten stetig ansteigen, was aber keineswegs der Fall ist. Würde sich bei einer weiteren Beobachtung über die nächsten Jahre die von 1973 bis 1976 anhaltende überdurchschnittliche Erfolgsrate der Verdachtsdiagnosen von rd. 70 - 80% einpendeln bzw. steigern, könnte man dies mit Vorbehalt auf die verbesserte technisch-diagnostische Möglichkeit (Sonographie und Computertomogramm) zurückführen. Vorerst jedoch steht die 'pankreasbewußte Einstellung' des Arztes eindeutig im Vordergrund.

Abb. 8 zeigt die häufigsten Verdachtsdiagnosen, die zur Einweisung der Patienten führten. Nicht berücksichtigt ist die klare Einweisungsdiagnose 'Pankreaskarzinom' mit vorausgegangener auswärtiger Diagnostik. Differentialdiagnostisch weisen der unklare Verschlußikterus sowie der unklare Oberbauchtumor bereits stark auf ein Pankreaskarzinom hin. Beim Rest handelt es sich um ausgesprochene Fehldiagnosen.

Weitere, weniger häufigere Einweisungsdiagnosen waren: penetrierendes Magenulcus, Pankreascyste, Ileus, Rektumkarzinom, Divertikulose, Duodenalstenose, Nierenversagen, Narbenhernie, Stenose des Ductus choledochus sowie Milz-Venenthrombose.

Über 80 Patienten wurden wegen ihrer jetzigen oder früheren Beschwerden in der pankreasnahen Region bereits einmal operiert. Ob bei diesen Patienten die Reizzustände während



Abbbildung 8:
Prozentuale Häufigkeit der Einweisungsdiagnosen.

und nach der Operation einen gewissen zusätzlichen Auslösungsfaktor für das Karzinom darstellten, sei dahingestellt. Bei vorangegangenen Operationen wegen akuter Beschwerden wurde bei 83% der Patienten das Pankreaskarzinom erstmals entdeckt. Die meisten dieser Patienten kamen dann wegen Ineffektivität der Voroperation bzw. mit der Frage der Radikaloperation erneut hier zur Aufnahme.

Tabelle 2:
An vorangegangenen Eingriffen sind zu nennen:

		Patienten
Cholecystektomie		20
Choledochoduodenostomie		12
Laparoskopie		12
Probelaparotomie		7
Cholecystojejunostomie		6
Choledochojejunostomie		3
Billroth II		3
Cholecystoduodenostomie		2
Cystojejunostomie		2
Gastroenterostomie		2
Hepaticoduodenostomie,Pancreaticojejunostomie	je	1
Pyloroplastik, Appendektomie, Splenektomie	je	1
Hemicolektomie und Ileotransversostomie		1
Choledochusentlastung durch T-Drain		1.

3.3.1. Symptomatik

Die Symptome des Pankreaskarzinoms werden vom Sitz, von der Größe und dem Mitbefall der Nachbarorgane bestimmt. Im Anfangsstadium dominieren allgemeine Tumorsymptome, die allerdings so uncharakteristisch sind, daß eine spezielle Diagnose meist unmöglich ist. Verdauungsstörungen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus, Wechsel von Durchfall und Obstipation sowie Gewichtsabnahme beherrschen als sog. Frühsymptome das Bild. Die Patienten

deklarieren diese Phase als allgemeines 'Unwohlsein' und schenken leider dem Krankheitsbild zu wenig Beachtung.

Neben heftigen unspezifischen Oberbauchschmerzen ist ein häufiges Frühsymptom ein Gewichtsverlust von durchschnittlich 5 - 15 kg (44, 51). Es sind allerdings auch schon Gewichtsabnahmen bis zu 50 kg beobachtet worden. Die Patienten unseres Krankengutes klagten in 59,8% bei Pankreaskarzinom und in 66,6% bei Papillenkarzinom über eine Gewichtsabnahme. (In Abb.10 ist die Häufigkeit der Symptome aufgelistet.) Daß dies nicht allein auf die "Anorexia pancreatica" zurückzuführen ist, beweist die Tatsache, daß auch die Patienten, die nicht an Appetitlosigkeit litten, Gewicht verloren haben (24). Neben der Inappetenz läßt auch die eingeschränkte Enzymproduktion die Patienten rasch abmagern. Zeichen der Pankreasinsuffizienz sind auch - meist abwechselnd auftretend - Diarrhoen und Obstipationen. Übelkeit und Erbrechen, meist bedingt durch Stenosierungen der Magen-Darm-Passage, sind häufige Gründe für die Erstkonsultation des Arztes. Oft ist das Karzinom dann schon weiter fortgeschritten, weswegen man dieses Symptom schon als Spätsymptom bezeichnen kann.

Eine interessante Erscheinung ist die Abneigung der Patienten gegen bestimmte Speisen. Da man bei Pankreatitis ähnliche Symptome beobachten kann, resultiert dies wohl aus der insuffizienten exkretorischen Leistung der Drüse bzw. aus Stenosen der Ausführungsgänge. Wir beobachteten bei Pankreas- sowie bei Papillenkarzinom dieselben Beschwerden, voran die Abneigung gegen Fleisch und Wurst. Der häufige - bewußte und unbewußte - Widerwille gegen Fett dürfte der Grund für die Seltenheit der eigentlich zu erwartenden Steatorrhoe sein.Bei nur 0,78% der Patienten wurde sie angegeben oft fällt sie dem Patienten auch überhaupt nicht auf (Abb.9).

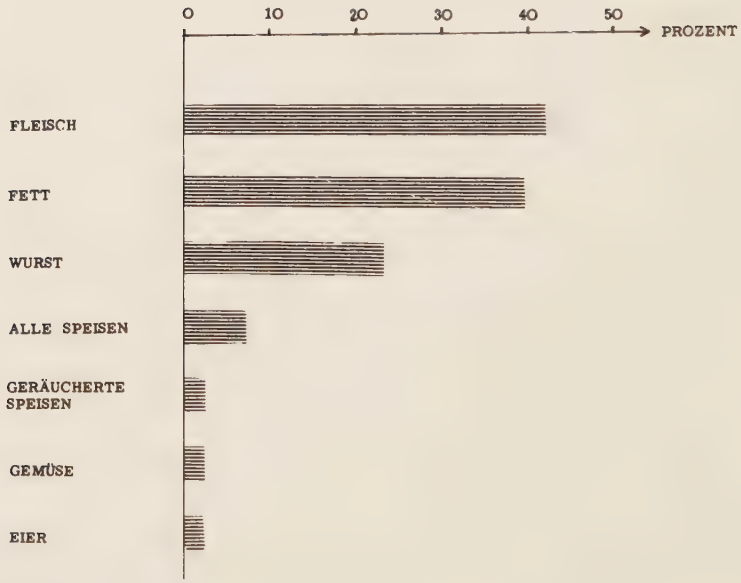


Abbildung 9:

Abneigung der Patienten gegen bestimmte Nahrungsmittel bei Pankreaskarzinom.

Ähnlich wie bei Erkrankungen des Gallengangsystems sind vor allem Abneigung gegen Fleisch, Fett und Wurst sehr häufig.

Ein häufiges allgemeines Tumorsymptom ist die Müdigkeit, Mattigkeit und Abgeschlagenheit. In 9,5% der Pankreaskarzinome, sogar in 19% der Papillenkarzinome waren diese Symptome vorhanden. An depressiven Verstimmungen, wie sie auch GULLICK beschreibt, litten 3 Patienten (29).

Abgesehen von der Gelbfärbung der Haut unterscheiden sich die Frühsymptome bei Pankreas- und Papillenkarzinom nicht wesentlich (Abb. 10).

Ist durch den karzinomatösen Verschluß und den dadurch bedingten Choledochusstau die Gallenblase vergrößert und tastbar, spricht man vom Couvoisier'schen Zeichen. Praeoperativ kann es in 30 - 60%, intraoperativ in 50 - 85% nachgewiesen werden. Oft ist die Gallenblase von der meist ebenfalls vergrößerten Leber verdeckt und kann durch adipöse Bauchdecken nicht getastet werden. Wenn erst einmal die sog. klassischen bzw. Spätsymptome wie Ikterus, Courvoisier'sches Zeichen oder typische starke Schmerzen auftreten, ist der Zeitpunkt für eine kurative Operation meist schon überschritten.

Der heftige Schmerz ist das wichtigste Leitsymptom des Pankreaskarzinoms überhaupt. Meist gürtelförmig im Oberbauch lokalisiert, mehr links als rechts, strahlt er in den Rücken und die rechte Schulter aus. Die Schmerzcharakteristik ist mit diffus intermittierend, bohrend, stechend, stumpf, ziehend und kolikartig beschrieben. Atypische Schmerzlokalisation und -charakteristik können natürlich leicht zu einer Fehldiagnose führen - wie Appendizitis, Angina pectoris, Gallenkolik, Nierenkolik oder Lumbago (24). Die Anzahl der Patienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung Schmerzen angeben, schwankt in der Literatur von 61,4% bei SLOAN bis 83,5% bei GULLICK. Von unseren Patienten gaben 71,6% (Abb. 10) heftige Schmerzen an. 35,8% davon, d.h. immerhin ein Viertel des gesamten Patientenguts, klagten über ausgesprochenen Druckschmerz und Druckgefühl, was man evtl. als den 'charakteristischen

Abbildung 10:

Beschwerden der Patienten mit Pankreaskarzinom bei stationärer Aufnahme.

Schmerz' bezeichnen könnte. Durch die Vielfalt der differentialdiagnostischen Möglichkeiten trägt jedoch auch dieses Symptom wenig zur speziellen Diagnose bei. Viel wichtiger ist das pankreasbewußte Denken des Untersuchers, das zu Überlegungen in dieser Richtung Anstoß geben sollte.
Neben Invasion der perineuralen Lymphbahnen spielt bei der Schmerzentstehung auch die durch Pankreasgangsstenosen bedingte Sekretstauung eine erhebliche Rolle.

Für das Papillenkarzinom sind mehr kolikartige Schmerzen charakteristisch, die seltener in den Rücken einstrahlen. Sie wurden von 66,6% der Patienten angegeben, also etwas weniger als beim primären Pankreaskarzinom (Abb. 10).

Bei etwa einem Drittel der Pankreaskarzinompatienten, vor allem bei den Papillenkarzinomen, tritt der Ikterus bereits als Frühsymptom auf (12). Da im Bereich der Papille auch ein kleinerer Tumor bereits Verschlußsymptomatik zeigen kann, werden im allgemeinen Papillenkarzinome früher diagnostiziert und einer kurativen Operation zugeführt als primäre Pankreaskarzinome. JUDD, der auf eine Resektionsrate von 70 - 80% (51) hinweist, führt dieses hohe Ergebnis darauf zurück, daß nur Papillenkarzinome berücksichtigt wurden. In unserem Krankengut wurde in 90,5% der Papillenkarzinome ein schmerzhafter Ikterus festgestellt. Der schmerzlose Ikterus, wie man ihn bei anderen Krankheitsbildern meist antrifft, ist beim Papillenkarzinom selten, beim Pankreaskarzinom praktisch nie anzutreffen. Im Gegensatz zum Papillenkarzinom bildet sich der Ikterus beim Pankreaskopfkarzinom etwas später aus. Am seltensten ist der Ikterus bei Corpus- und Cauda-Karzinom anzutreffen. Er wird hier vorwiegend durch Metastasenbefall und nicht wie bei anderen Karzinomlokalisationen durch Kompression des Choledochus verursacht. Bei 47% der Pankreaskarzinompatienten fand sich ein Ikterus, der meist von heftigem Pruritus, acholischen Stühlen und dunklem Urin begleitet war - den typischen

Zeichen des Verschlußikterus (Abb. 10). Die starken Schmerzen und der Ikterus mit seinem unerträglichen Juckreiz waren häufig die Indikation zu den Palliativeingriffen bei inoperablen Tumoren.

Nach HEGGLIN sind bei 30% der Patienten Thrombophlebitiden (32) nachweisbar. Sie können als uncharakteristische Symptome schon sehr früh auftreten. In unserem Material fanden sich nur bei 3 Patienten Thrombophlebitiden.

Weitere uncharakteristische Beschwerden sind Teerstühle (5,1%) und frisches Blut im Stuhl (1%). Man könnte diese Symptome als Folge von Penetrationen in den Magen-Darm-Trakt deuten, oder auch wie HOLUB und FISCHER (1972) mit einer durch Thrombose entstandenen Verbrauchskoagulopathie (34). Fieber und Schüttelfrost als Manifestation einer akuten Entzündung kann man nach MONGE und CLIFFTON in 50% der Papillen- und 2-26% der Pankreaskarzinome beobachten (14). Ausgesprochen dramatisch hohes Fieber konnten wir allerdings nur bei einer Patientin mit Papillenkarzinom feststellen.

Eine durch das Tumorwachstum bedingte Kompression der Ureteren mit nachfolgendem Nierenversagen konnten wir bei 2 Patienten feststellen; einer davon war durch seine Urämie bereits in einem praefinalen Zustand aufgenommen worden. 2 Patienten bildeten ein paraneoplastisches Syndrom aus. Ein Carcinoma solidum verursachte so ausgeprägte Hypoglykämien, daß die Patientin zweimal wegen Verdacht auf Inselzelladenom aufgenommen und operiert wurde, ohne daß der Verdacht auf ein Karzinom des exkretorischen Pankreas bestand. Die Histologie der Inseln ergab kein Karzinom. BODE und PROBST beschrieben ähnliche Fälle bereits 1953 und erklären dieses Phänomen damit, daß das Inselsystem nicht durch den Tumor zerstört, sondern der durch das chronische Speicheloedem atrophisch gewordene Drüsenteil weitgehend isoliert und relativ sowie absolut verbreitert wird (10).

Für einen weiteren Fall von paraneoplastischem Syndrom konnten wir in der Literatur keine Vergleichsbeispiele finden. Eine Patientin entwickelte als paraneoplastisches Syndrom eine Kleinhirnsymptomatik mit Ataxie, Dysarthrie, muskulärer Hypotonie, Zittern und einer ausgeprägten Euphorie, die rezidivierend einer Schwäche und starker Müdigkeit wich. Wohlgemerkt wurden bei der Sektion im Gehirn keine Metastasen gefunden und kein Hyperinsulinismus festgestellt. Diese Symptomatik ist in mehreren Fällen von Karzinomen der Mamma, der Ovarien und des Uterus schon beschrieben worden, jedoch noch nie bei einem Pankreaskarzinom.

.3.2 Anamnese

Bei gezielter Befragung sind anamnestische Fakten, wie frühere Pankreaserkrankungen, Alkoholabusus oder eine Karzinom-positive Familienanamnese bei der Diagnostik sehr hilfreich (Abb. 11).
Bei 2% der Pankreaskarzinome und 4,8% der Papillenkarzinome fanden sich wissentlich vorhergehende Pankreatitiden. Bei 9,5% der Patienten war bereits ein Familienmitglied an einem Karzinom gestorben, bei 5 Patienten speziell an einem Pankreaskarzinom. Bei einem Patienten waren bereits der Vater und zwei Geschwister an Pankreaskarzinom verstorben, ein weiterer Bruder litt an chronischer Pankreatitis. Eine gewisse erbliche Belastung ist somit - wie bei anderen Karzinomen - wahrscheinlich, und kann durchaus zur Frühdiagnostik bei Risikopatienten herangezogen werden.

Bei 9.5% der Patienten bestand ein zugegebener Alkoholabusus. Diese Zahl entspricht wahrscheinlich nicht den Tatsachen, da mit einer beachtlichen Dunkelziffer gerechnet werden muß, bzw. in den Krankengeschichten oft nichts darüber vermerkt war. Die Problematik des Alkoholismus bei Pankreaserkrankungen ist bereits hinreichend bekannt.

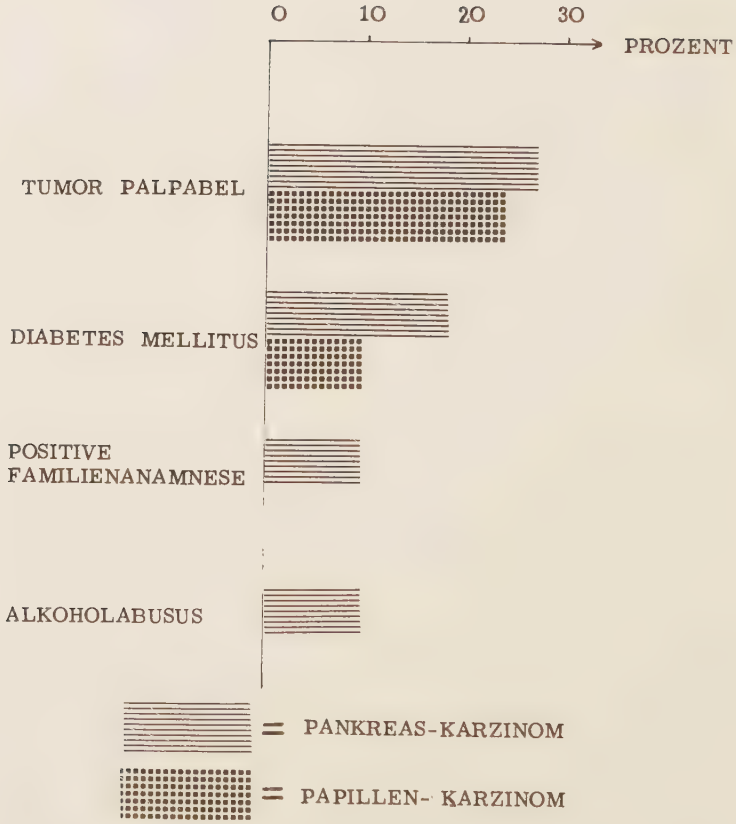


Abbildung 11:

Wesentliche klinische Aufnahmebefunde
und anamnestische Daten.

Ein weiterer Risikofaktor - oft sogar schon als stummes Warnzeichen aufzufassen - ist der Diabetes mellitus. Jeder Patient, bei dem im mittleren Alter plötzlich ein Diabetes mellitus festgestellt wird und der gleichzeitig an einem undurchsichtigen 'Unwohlsein' leidet, ist höchst suspekt auf ein malignes pankreatisches Geschehen Es fand sich bei 18,2% der Patienten ein bereits manifester Diabetes, der erst ein halbes Jahr vorher bekannt wurde.

Bei 2% der Patienten war bereits ein Tumor an anderer Stelle bekannt: ein Ovarial-Karzinom, ein Magen-Karzinom, ein Mamma-Karzinom, ein Kolon-Karzinom, ein Plattenepithel-Karzinom an der Wange sowie ein bereits dreimal operierter und jedesmal wieder rezidivierender Parotismischtumor. Zum Letzteren wurde schon mehrmals in der Literatur beschrieben, daß durch die histologische Verwandtheit der beiden seriösen Drüsen ein Übergreifen von Erkrankungen des entzündlichen Formenkreises nicht selten ist. Bei malignen Tumoren ist dies jedoch nicht bekannt. Bei den Patienten mit Ovarial- und Magen-Karzinom war man sich nicht ganz klar, ob der Pankreastumor primär oder metastatisch bedingt war. Es ist eigentlich sehr selten beschrieben, daß Metastasen maligner Tumoren in das Pankreasparenchym gelangen, wie dies bei der Leber häufig ist. Metastasen im Pankreas wurden immer nur bei multipler Metastasierung des ganzen Körpers gefunden. Eine retrograd entstehende Lymphangiosis carcinomatosa im Pankreas wird lediglich beim Bronchialkarzinom häufiger beobachtet (55). Eine Tumorart, die das Pankreas als Metastasenziel bevorzugt, gibt es nicht.

.3.3. Klinische Befunde

Das Pankreas ist wegen seiner Topographie schlecht zugänglich und ein tastbarer Befund meist schon ein Zeichen fortgeschrittenen Krankheitsgeschehens. Die Palpation gelingt am besten in Rückenlage, ist aber auch in Rechtsseitenlage möglich. Bei etwa 30% ist der harte, knotige Pankreastumor

tastbar, nachdem er die entsprechende Größe von ca. 6-8 cm erreicht hat (24).
Bei 27% der Pankreaskarzinome und überraschenderweise auch bei 23,8% der Papillenkarzinome war der Tumor bei unseren Patienten tastbar. Man kann allerdings von der Größe des getasteten Tumors nicht auf die Größe des Karzinoms schließen, denn die Umgebung ist meist durch die entzündliche Veränderung sowie durch regionäre Drüsenkonglomerate vergrößert. Das 'Courvoisier'-Zeichen sowie tastbar vergrößerte Lymphknoten können - wie bereits erwähnt - ebenfalls als Hinweis für ein Pankreaskarzinom gewertet werden.

3.4. Diagnostik

3.4.1. Labordiagnostik

Wenngleich in der gesamten Literatur immer wieder über die Unzulänglichkeit labor- und röntgendiagnostischer Maßnahmen bei Pankreaskarzinom gesprochen wird, haben uns verschiedene Untersuchungsverfahren in den letzten Jahren einen entscheidenden Schritt weitergebracht. Zwar sind diese immer noch mit zahlreichen Unsicherheitsfaktoren belastet und tragen allein nicht entscheidend zur Frühdiagnostik bei, doch in Verbindung mit der schon zitierten 'pankreasbewußten Einstellung' und einer genauen Abwägung der führenden klinischen Symptome bilden sie doch oft den entscheidenden Schritt zur Diagnose des Pankreaskarzinoms.

Die allgemeinen Laborbefunde unterscheiden sich nicht wesentlich von denen anderer Malignome (Abb. 12). Die erhöhte BSG und die typische pathologische Karzinom-Elektrophorese sind bei Papillenkarzinomen etwas häufiger als beim Pankreaskarzinom. Die Transaminasen waren bei rd. 50% der Patienten erhöht, was entweder durch Lebermetastasierung oder durch die Cholestase bedingt war. Daß erhöhte Trans-

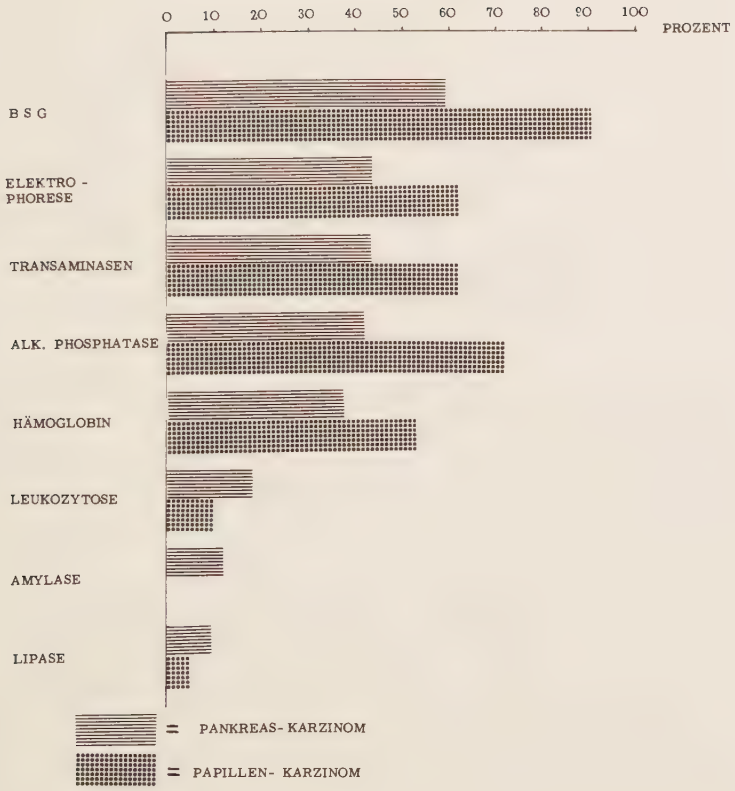


Abbildung 12:

Pathologische Laborbefunde beim Papillen- und Pankreaskarzinom (Erklärung im Text).

aminasen bei den Papillenkarzinomen um fast 20% häufiger waren, ist nicht verwunderlich, da hier auch wesentlich häufiger bzw. früher ein Ikterus auftrat. Um sogar 30% häufig war bei den Papillenkarzinomen eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase. Als Zeichen eines beginnenden Verschlußikterus kann sie schon lange vor dem klinischen Ikterus erhöht sein. Obwohl GULLICK sagt, daß anikterische Patienten mit Phosphatasenerhöhung bereits eine infauste Prognose hätten, sollte man in diesem Stadium sofort weitere diagnostische Schritte einleiten, da dies bei dem zu erwartenden Anstieg des Bilirubins meist nicht mehr möglich ist (29).

Eine plötzlich auftretende Erhöhung des Blutzuckerwertes i.S. eines Diabetes mellitus wird gelegentlich als Zeichen einer endokrinen Pankreasinsuffizienz beim Pankreaskarzinom beobachtet.

Häufig wurde eine Anämie festgestellt - meist bedingt durch Blutungen aus Ulcerationen. Obwohl bei den Papillenkarzinomen schon öfters zu beobachten, wurde die von MOORE aufgestellte Behauptung, sie trete bei Papillenkarzinomen 5 mal häufiger als bei Pankreaskarzinomen auf, bei unserem Krankengut nicht bestätigt.

Die - wenn auch nicht ganz - pankreasspezifischen Enzyme, Amylase und Lipase waren natürlich bei den Pankreaskarzinomen häufiger erhöht als bei den Papillenkarzinomen. Diese Enzyme sind nicht nur durch die begleitende Pankreatit erhöht, sondern das Pankreaskarzinom an sich verursacht scho eine gewisse Erhöhung.

3.4.2. Röntgendiagnostik

Durch die besondere topographische Lage und die Struktur des Pankreas gelingt eine direkte röntgenologische Darstellung der Drüse nicht. Man benutzt deshalb Veränderungen an benachbarten Organen, die leichter darstellbar sind, zur

Diagnostik. Konturunregelmäßigkeiten, Impressionen, Stenosen, Verlagerungen und Füllungsdefekte von Duodenum, Magen, Milz, Nieren, Colon oder der Großen Gefäße seien hier genannt. Nur die Verkalkungsherde kann man in Pankreaszielaufnahmen direkt sehen. Diese können nicht nur von vorausgegangenen Pankreatitiden, sondern auch gelegentlich von Karzinomen herrühren; allerdings sind diese Erscheinungen sehr selten.

Um Veränderungen an Nachbarorganen sichtbar zu machen, ist besonders die Magen-Darm-Passage geeignet, da dadurch der Magendarmtrakt besser dargestellt werden kann. Dasselbe gilt für die hypotone Duodenographie. Häufig sieht man an Magen- und Darm Pelotteneffekte sowie Infiltrationen an der Großen und Kleinen Kurvatur. Auch eine Gesamtverdrängung des Magens nach oben wird nicht selten beobachtet. Wesentlich häufiger manifestieren sich röntgenologische Veränderungen allerdings am Duodenum. Man sieht Verdrängungszeichen vor allem i.S. einer Erweiterung des duodenalen C (Abb. 13). Dieser Befund spricht oft für das Vorliegen eines Pankreaskopfkarzinoms. Ein ausgesprochenes Frostberg'sches Zeichen i.S. einer Aufteilung des duodenalen C's in zwei kleinere Bögen konnte in den Unterlagen unserer Patienten nicht gefunden werden. Ulcusähnlichen Defekten und Motilitätsstörungen, wie sie oft beschrieben werden, wurden bei unserem Krankengut in der speziellen Pankreasdiagnostik keine gesonderte Rolle zugesprochen. Eine besondere Art der Verdrängungszeichen bilden die duodenalen Magenausgangsstenosen. Man sollte von der Topographie her erwarten, daß das Papillenkarzinom häufiger eine Stenose verursacht als das Pankreaskarzinom. Dies war aber nicht der Fall. Bei beiden Karzinomen fanden sich bei etwa 5% der Patienten Stenosen.

Es ergibt sich somit bei rd. 40% der Patienten ein faßbarer und diagnostisch verwertbarer Röntgenbefund, der auf ein tumoröses Pankreasgeschehen hinwies.

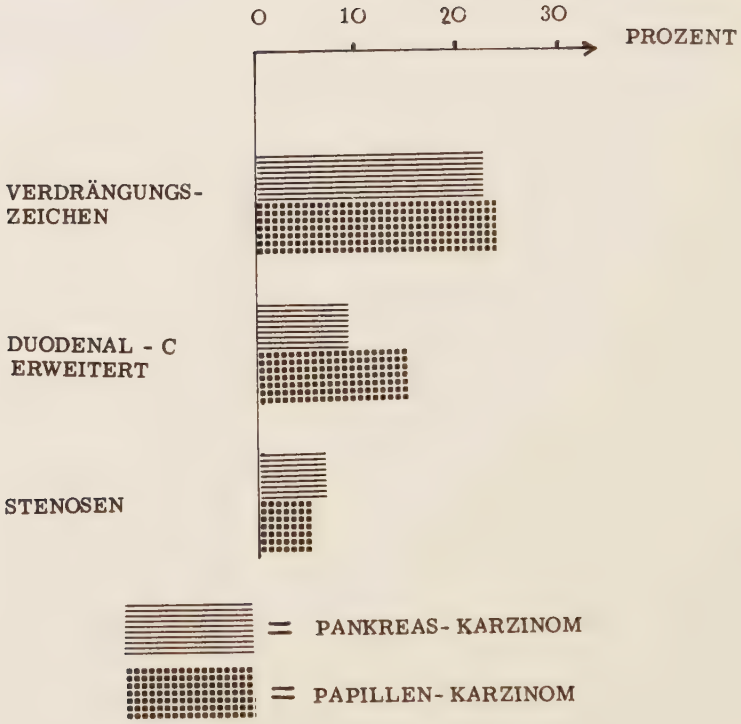


Abbildung 13:

Pathologische indirekte Röntgenbefunde beim Pankreas- sowie Papillenkarzinom (Erklärung im Text).

Der Kolon-Kontrasteinlauf - im Doppelkontrastverfahren sicherlich aussagekräftiger - zeigt bei ausgedehntem Tumorwachstum von Corpus- oder Cauda-Karzinomen Pelotteneffekte oder Verdrängungen des Kolons. Diese Verdrängungen zeigen sich allerdings erst im Spätstadium bei sehr ausgedehnten Karzinomen. Dasselbe gilt für Verdrängungserscheinungen an den Nieren bzw. ableitenden Harnorganen, die beim i.v.Pyelogramm sichtbar werden.

Werden Zeichen einer portalen Hypertension festgestellt, so könnte der Grund - neben vielen anderen differentialdiagnostischen Möglichkeiten, u.a. auch Pankreatitis - ein Pankreaskopfkarzinom sein, das die Pfortader komprimiert. Corpus- und Cauda-Karzinom verursachen entsprechende Veränderungen an der Milzvene. Die Splenoportographie gibt Aufschluß über eventuelle Kompressionen, Stenosen oder einen Verschluß der Milzvene, und kann sogar zum Nachweis der Operabilität herangezogen werden. In unserer Klinik wird praeoperativ prinzipiell eine indirekte Splenoportographie im Rahmen der Coeliacographie durchgeführt.

Mit der Cholangiographie werden Stenosen, Stauungen, Verdrängungen und Verziehungen der Gallenwege nachgewiesen. Obwohl man bei allen Oberbauchbeschwerden eine Cholangiographie durchführen sollte, wurde in unserem Krankengut nur bei 29 Patienten mit Pankreaskarzinom bzw. 6 Patienten mit Papillenkarzinom diese Untersuchungsmethode angewandt.

Ein Grund dafür könnte sein, daß bei dem oft bestehenden Ikterus mit Bilirubinwerten über 2mg% eine Cholangiographie erfolglos ist. Deshalb sollte eine Cholangiographie - wenn differentialdiagnostisch nötig - sofort bei Erhöhung der alkalischen Phosphatase erfolgen. Der Erfolgsquotient von 48,3% bei Pankreas- bzw. 50% bei Papillenkarzinom ist relativ niedrig (Abb. 14).

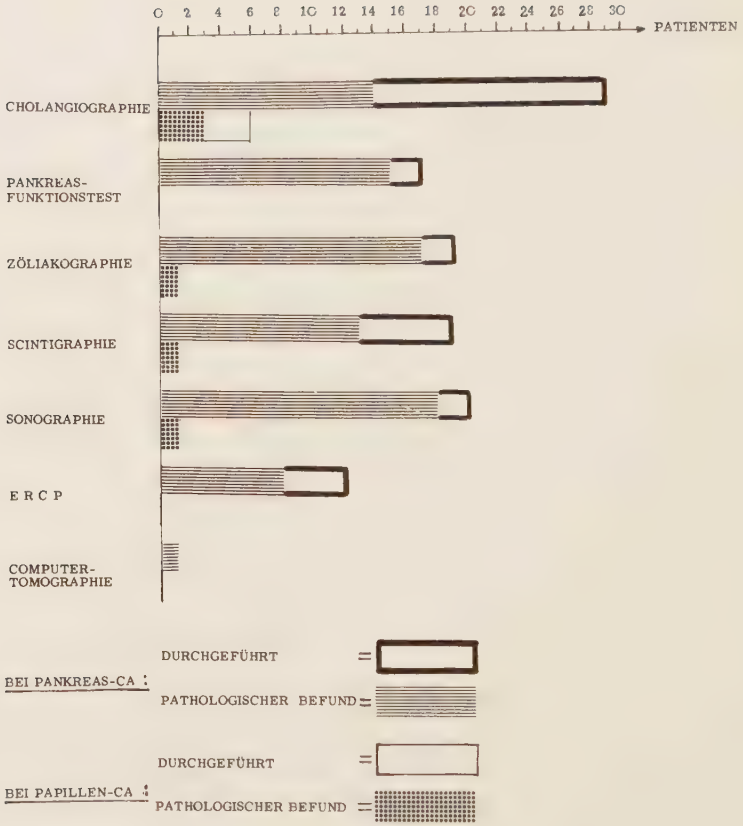


Abbildung 14:

Ergebnisse spezieller Untersuchungsmethoden bei Pankreas- sowie Papillenkarzinom (ausführliche Erklärungen im Text).

4.3. Eine noch nicht lange bekannte und bei Gelingen ziemlich aussagekräftige Untersuchungsmethode ist die endoskopisch-retrograde Cholangio-Pankreatikographie, kurz ERCP genannt. Sie wurde nur bei 12 Patienten durchgeführt, da sie nicht ungefährlich ist.

Eine häufige Komplikation ist die akute Pankreatitis, die recht heftig verlaufen und bei herabgesetzten Abwehrmechanismen bzw. beginnender Tumorkachexie letal verlaufen kann. Die Methode sollte daher nur bei eindeutiger Indikation und unter dem Aspekt operativ therapeutischer Konsequenzen angewandt werden. Die Durchführung ist meist schwierig, zumal oft die Kanülierung der Papille durch Stenosen, Impressionen oder den Tumor selbst unmöglich wird. Wir hatten in 2/3 der Fälle Erfolg und konnten ein Karzinom diagnostizieren, obwohl die Abgrenzung zur Pankreatitis oft Schwierigkeiten bereitete (Abb. 14).

.4.4. Die Szintigraphie, für den Patienten zwar weniger belastend, hat sich wegen der unzuverlässigen Ergebnisse nicht durchsetzen können. In gut einem Drittel der von Ruppin untersuchten Fälle stellt sich das Pankreas nicht dar, was jedoch nicht als diagnostisches Kriterium gewertet werden könnte. Die operative Kontrolle hatte bei der Hälfte der Patienten ein völlig normales Pankreas ergeben. HAACKE fand bei 1/6 seiner Patienten keine klare Darstellung. BÜHRING und SCHNEIDER konnten nur bei 3/4 der Patienten das Pankreas im Szintigramm erkennen. Sie erkannten auch, daß nur größere, fortgeschrittene pathologische Veränderungen mittels Szintigraphie verifiziert werden können. Die Leber-Szintigraphie dient zur Darstellung von Lebermetastasen. Wir hatten den Nachweis von Lebermetastasen mit zum Erfolg bei der Verifizierung der Karzinome gerechnet und gingen außerdem davon aus, daß die Szintigraphie nur als zusätzliche Untersuchungsmethode bei bereits ziemlich sicherer Diagnosenstellung gemacht wurde. Die guten Ergebnisse bei unserem Untersuchungsgut sind wohl hierauf zurückzuführen (Abb. 14) (24. 40). Auch die Leberszintigraphie zur Darstellung von Lebermetastasen ist heutzutage weitgehend von

der Sonographie verdrängt worden - wegen der gleichguten Aussagekraft und geringeren Belastung des Patienten (Abb. 14).

3.4.5. Seit 1975 wird die Sonographie bei der Pankreas-Karzinom-Diagnostik in unserer Klinik mit sehr gutem Erfolg angewandt. Wir verzeichnen bei 20 Patienten mit Verdacht auf Pankreaskarzinom nur 2 falsche negative Ergebnisse und somit einen Erfolgsquotienten von 90% (Abb. 14). Noch 1970 beschrieb BLAUENSTEIN die Sonographie als zu aufwendig und höchstens geeignet zur Feststellung von Lebermetastasen. Aufgrund der geringen Belastung für den Patienten und der relativ einfachen Durchführung wäre eine noch verfeinerte sonographische Pankreasdarstellung durchaus als eventuelle frühdiagnostische Maßnahme zu diskutieren, die bei jedem verdächtigen und gefährdeten Patienten durchgeführt und bei entsprechendem Befund durch andere diagnostische Möglichkeiten eventuell ergänzt werden könnte.

3.4.6. Über die Wertigkeit der Computertomographie beim Pankreaskarzinom wurde bereits im allgemeinen Teil diskutiert. Wenngleich in unserem Patientengut noch nicht soviele Computertomographien durchgeführt wurden (Abb. 14), wird dennoch in der Literatur dieser Untersuchungsmethode eine seh hohe diagnostische Wertigkeit zugesprochen.

3.4.7. Die Coeliacographie und der Pankreasfunktionstest zeigen wie die Sonographie recht gute Erfolge (fast 90%) (Abb. 14). Pankreasfunktionstests wurden bei Karzinomen im allgemeinen erst seit 1965 durchgeführt, und zwar bei 17 Patienten. Angiographien wurden bei 19 Patienten durchgeführt, 60% davon allein in den letzten beiden Jahren. Bei der Angiographie ist die Unterscheidung von chronischer Pankreatitis und Karzinom meist schwierig, da eine direkte Darstellung

von Karzinomgewebe in der Parenchymphase selten ist und man sich meist an Gefäßverschlüssen, Stenosierungen und Gefäßverlagerungen i.S. eines malignen Tumors orientieren muß. Diese diagnostische Methode sollte - nicht zuletzt wegen der hohen Erfolgsziffern - bei keiner optimalen Ausschlußdiagnostik fehlen (Abb. 14).
Auf die Aussagekraft der indirekten Splenoportographie über die Coeliacographie bzw. Spätphase der Angiographie der Arteria lienalis zur Pfortaderdarstellung wurde bereits hingewiesen.

3.4.8. Beim Pankreasfunktionstest weisen die Herabsetzung der Sekretmenge und der Alkalinität sowie eine Verminderung des Enzymgehaltes auf ein Pankreaskarzinom hin, wobei die Lokalisation des Tumors entscheidend ist (24). Während bei Karzinomen im Corpus- und Cauda-Bereich die Werte durchaus im Normbereich liegen können, sind sie bei Kopfkarzinomen meist entscheidend erniedrigt. Selbstverständlich sollte der nach Provokation gewonnene Duodenalsaft auch cytologisch untersucht werden.
Eine Verminderung der Galle und des Pankreassaftes, mit Erythrocyten und Tumorzellen im Sediment des Duodenalinhaltes, spricht für ein Papillenkarzinom.
Normalen Gallenfluß, Verminderung des Pankreassaftes sowie Erythrocyten im Duodenalsediment findet man bei Pankreaskarzinomen. Bei Choledochuskarzinomen ist der Pankreassaft normal und der Gallefluß vermindert. Aufgrund dieser differentialdiagnostischen und cytologischen Möglichkeiten kann eine Duodenalsondierung in Verbindung mit dem Secretin-Pancreacymintest eine wesentliche diagnostische Aussage erbringen. Wegen des relativ großen Aufwands wird bei uns nur bei besonderer Fragestellung ein Pankreasfunktionstest bei Verdacht auf Pankreaskarzinom durchgeführt (bei 19 Patienten).

3.5. Therapie

3.5.1. Charakteristik der Operationen

Bei der Therapie der Papillen- und Pankreaskarzinome hat nur die Radikaloperation in Form einer partiellen bzw. totalen Duodeno-Pankreatektomie Aussicht auf dauerhaften Erfolg. Ist dies nicht mehr möglich, kommen nur noch palliative Umgehungsanastomosen in Frage, bei denen die Prognose natürlich infaust ist. Die Entscheidung, für welchen Eingriff man sich entschließt, ist häufig erst am eröffneten Abdomen möglich. Meist sind es biliodigestive Anastomosen, die den Patienten von den quälenden Symptomen eines Verschlußikterus befreien, oft auch Gastroenterostomien die bei Magen-Darm-Stenosen eine weitere Ernährung des Patienten ermöglichen. Häufig müssen die Eingriffe allerdings wegen Inoperabilität als Probelaparotomien abgebrochen werden, z.B. bei Penetrationen in pankreasnahe wichtige Gefäße oder bei bereits bestehender Metastasierung wegen der Sinnlosigkeit eines größeren Eingriffes.
Abb. 15 und Tab. 3 geben einen groben Überblick über die durchgeführten Eingriffe.

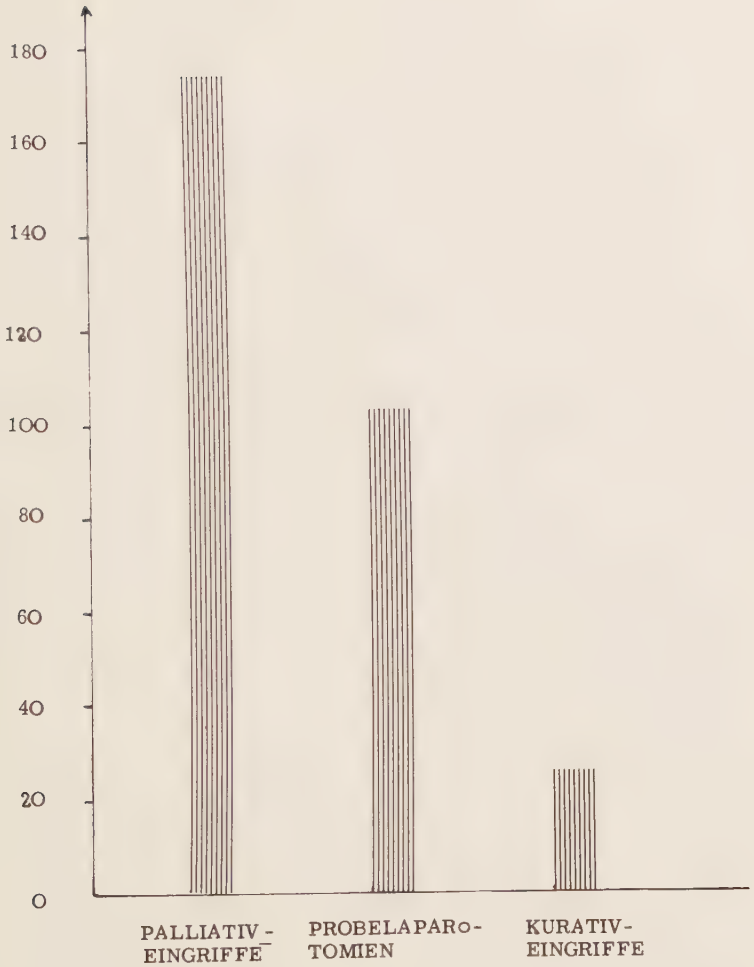


Abbildung 15:

Charakteristik der durchgeführten Eingriffe beim Pankreas- sowie Papillenkarzinom.

Tabelle 3: Gesamtüberblick der durchgeführten Eingriffe

Probelaparotomie	103
Choledochoduodenostomie	57
Gastroenterostomie	49
Cholecystektomie	36
Choledochojejunostomie	36
Cholecystojejunostomie	21
Whipple'sche Duodenopankreatektomie	14
Pankreasteilresektionen	10
Alkoholinjektion ins Ganglion coeliacum	9
Splenektomie	8
Cholecystoduodenostomie	7
Gastrojejunostomie	6
Hepaticojejunostomie	5
Cholecystogastrostomie	5
Metastasenexstirpation	2
Tumorenukleiation	2
Billroth II	2
Ileotransverso-Anastomose	2
Oesophagojejunostomie	2
Choledochogastrostomie	2

und je 1 mal:
Papillotomie, Sequestrotomie, Pylorotomie, totale Gastrektomie, Magenwandresektion, Billroth II, Cholecysto-Choledochostomie, Lymphknotenexstirpation, Anus praeter, Quercolonresektion, Magenstumpfresektion, Transversosigmoidostomie, Cholecysto-Gastro-Jejunostomie, Pancreatico-Jejunostomie, Pylorektomie, Duodenostomose, transduodenale Papillenresektion.

Die durchgeführten Eingriffe wurden zum größten Teil miteinander kombiniert. 26 Eingriffe waren als Relaparotomien zu werten.

5.2. Kurativeingriffe und ihre Komplikationen

Die Indikation zur Radikaloperation bei Pankreas- bzw. Papillenkarzinom ist gegeben, wenn der Allgemeinzustand sowie das Alter des Patienten den sehr umfangreichen und langdauernden Eingriff zuläßt. Eine wesentliche Voraussetzung für den Erfolg ist aber erst intraoperativ zu eruieren: Es sollen nämlich weder regionale noch Fernmetastasen, noch eine Penetration in die benachbarten Organe vorhanden sein. Vor allem ist es von Bedeutung, daß die lebenswichtigen pankreasnahen Gefäße noch nicht vom Karzinom erfaßt sind.
Ein lokal begrenzter Lymphknotenbefall ist jedoch kein Hinderungsgrund für eine Radikaloperation, zumal Fünfjahresheilungen beschrieben sind. Nach HESS erreichen aber nur 29% der Duodenopankreatektomierten die Zweijahreserwartung. WENZEL sagt sogar, daß die Radikaloperation überhaupt keine Verbesserung des Schicksals des an Pankreaskarzinom Erkrankten bringt (74).

Wir können bei rd. 15% der kurativ-radikal-operierten Patienten bzw. 20% bei Whipple'schen Operationen einen Erfolg verbuchen.

Insgesamt wurden 26 Patienten, das sind 8,6% des Patientengutes, einer Radikaloperation zugeführt. Als Kurativeingriffe kamen in Frage:

1. die Whipple'sche Duodenopankreatektomie mit ihren Variationen -
2. die transduodenale Papillenresektion -
3. Pankreasteilresektionen.

5.2.1. Duodenopankreatektomie

Seit WHIPPLE 1935 die Duodenopankreatektomie als Methode der Wahl standardisiert hat, sind über 70 Varianten beschrieben worden, die je nach Situation vor allem bei

Pankreaskopf- und Papillenprozessen angewandt werden. Die Duodenopankreatektomie ist eine 'en-bloc-Resektion' des Pankreaskopfes und des ganzen Duodenums, des distalen Gallengangteiles und 2/3 des Magens (Abb. 16a).

Zur Rekonstruktion der Magen-Darm-Passage und Zuführung der wichtigsten Verdauungsfermente wird bei uns die Child'sche Operation noch etwas abgewandelt, wie in Abb. 16b dargestellt.

Die oberste freie Jejunumschlinge wird retrocolisch hochgeführt und End-zu-End mit dem Pankreasrest (A) sowie End-zu-Seit mit dem Gallengang (B) verbunden. Die folgende Jejunumschlinge wird antecolisch mit dem Magenrest anastomosiert (C). Zwischen zu- und abführendem Darmschenkel wird eine Braun'sche Entero-Anastomose (D) eingefügt.

3.5.2.2. Beim Papillenkarzinom kommt neben der Duodenopankreatektomie auch die transduodenale Papillenresektion in Frage. Hierzu wird der Choledochus supraduodenal eröffnet und eine Sonde durch die Papille ins Duodenum geschoben. Über dem Sondenkopf wird nun das Duodenum gespalten und der Tumor entfernt. Dieser Eingriff wird selten durchgeführt, da die Lokalisation des Tumors äußerst umschrieben sein muß, damit Aussicht auf Heilung besteht.

3.5.2.3. Pankreis-Teilresektionen

Während beim Kopf- und Papillenkarzinom hauptsächlich die Duodenopankreatektomie in Frage kommt, dominieren bei den operablen Körper- und Schwanzkarzinomen die Pankreasteilresektionen. Hierbei bleibt der Kopf mit der Papille - also die primären Ausführungsgänge - erhalten. Bei Stenosen der Magen-Darm-Passage müssen zusätzliche Umgehungsanastomosen mit dem Magen geschaffen werden. Auffällig sind die häufigen Splenektomien bei radikalen Eingriffen, bedingt durch die

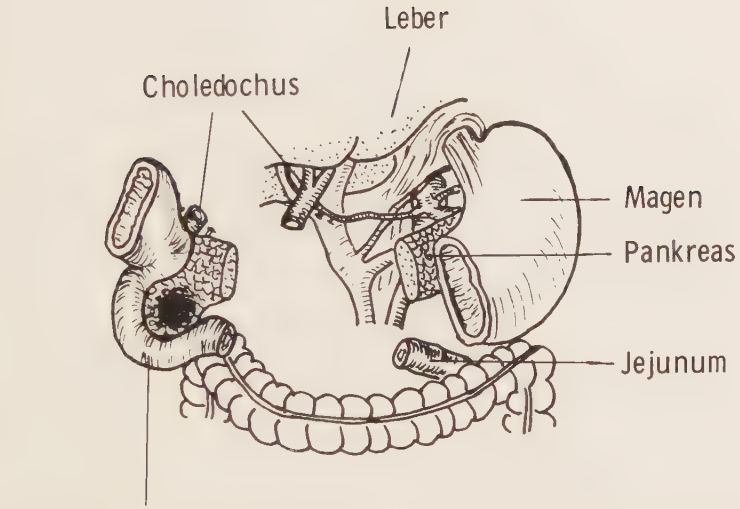


Abbildung 16a:

Duodenopankreatektomie n.Whipple.

Vereinfachte Darstellung der anatomischen Verhältnisse nach Resektion (modifiziert n.Allgöwer, Chirurgie).

"en-bloc"-Resektion des erkrankten Pankreaskopfes, des gesamten Duodenums, des distalen Gallengangsteiles und 2/3 des Magens.

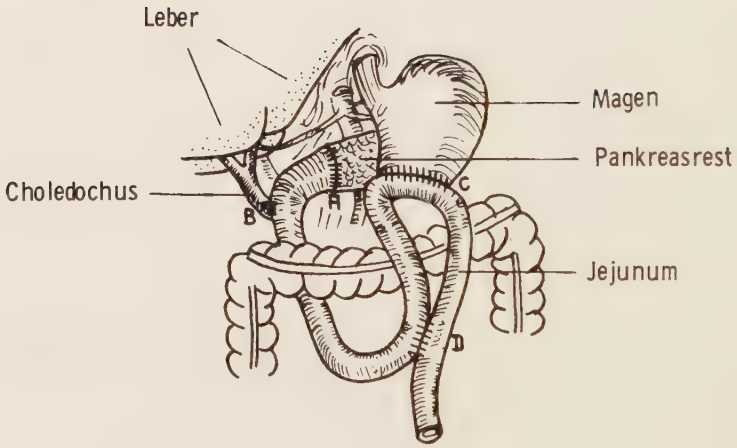


Abbildung 16b:

Duodenopankreatektomie mod.n.Child abgewandelt.

Vereinfachte Darstellung der anatomischen Verhältnisse nach Wiederherstellung der Kontinuität.

A: End-zu-End-Pankreatikojejunostomie

B: End-zu-Seit-Choledochojejunostomie

C: End-zu-Seit-Gastrojejunostomie

D: Braun'sche Anastomose.

Anatomie der Gefäßversorgung. Entweder muß die Milz primär wegen Einbeziehung ihrer Gefäße in den Tumor mitreseziert werden, oder es werden bei dem Eingriff - oft unvermeidbar - die Gefäße angeschnitten und so eine zwingende Indikation geschaffen. Bei Pankreasteilresektionen wurde in 60% unseres Patientengutes die Milz mitentfernt.

Teilresektionen unterscheidet man nach
1. Pankreasschwanzresektionen
2. Hemipankreatektomien
3. 2/3-Resektionen.

Vor allem in den USA wurde in den letzten Jahren die totale Duodenopankreatektomie als Operation der Wahl beim Pankreaskarzinom propagiert. Im Gegensatz zur bereits beschriebenen partiellen Duodenopankreatektomie (WHIPPLE) wird bei der totalen Duodenopankreatektomie die Bauchspeicheldrüse in toto entfernt; es fällt somit die bei der Whipple'schen Duodenopankreatektomie typische End-zu-End-Pancreaticojejunostomie weg. Das Jejunum wird oral der Choledochojejunostomie blind verschlossen oder End-zu-Seit mit dem Choledochus anastomosiert.

Vorteile der totalen Duodenopankreatektomie:

1. kein Zurücklassen von Karzinomgewebe an der Pankreasresektionsfläche; 2. Radikalität auch bei Vorliegen einer multizentrischen Karzinomentstehung im Pankreas;
3. Radikalität bei diffuser Karzinomatose des Pankreas;
4. freie maligne Zellen im Pankreassystem werden nicht zurückgelassen; 5. die Lymphknotenausräumung ist bei der totalen Duodenopankreatektomie radikaler; 6. es gibt keine Komplikationen mit der pancreaticojejunalen Anastomose;
7. die Operationsletalität nach diesem Eingriff liegt nach neuesten Ergebnissen unter den Werten, die mit der partiellen Duodenopankreatektomie erzielt werden; 8. die Überlebenszeiten nach totaler Duodenopankreatektomie beim Pankreaskarzinom sind länger als nach partieller Pankreatektomie.

Nachteile der totalen Pankreatektomie:

1. endokrine Pankreasinsuffizienz mit postoperativem Diabetes mellitus; 2. exokrine Pankreasinsuffizienz mit Maldigestion.

Nach einer Studie von RÜCKERT und KÜMMERLE (61) ist bei örtlich begrenztem operablen Pankreaskarzinom die totale Duodenopankreatektomie anzustreben, während beim Papillenkarzinom die partielle Duodenopankreatektomie gerechtfertigt bleibt.

In unserer Klinik wurde bislang die partielle Duodenopankreatektomie der totalen vorgezogen.

3.5.3. Kasuistik der Kurativeingriffe (Abb. 17)

Duodenopankreatektomien

Es wurden während der Zeit von 1960 bis 1976 insgesamt 15 derartige Eingriffe bei Patienten mit Pankreaskarzinom durchgeführt.
In Prozent ausgedrückt bedeutet dies, daß die Duodenopankreatektomien im Beobachtungszeitraum ausmachen:

- 57,7% der Kurativeingriffe
- 5,1% der Gesamteingriffe.

Im einzelnen wurden durchgeführt:

Duodenopankreatektomie nach WHIPPLE:
Die Duodenopankreatektomie n.Whipple wurde insgesamt 12 mal durchgeführt (46,1% der Kurativeingriffe).

Komplikationen:
4 mal Anastomoseninsuffizienz
3 mal Lungenembolie
je 1 mal subphrenischer Abszeß, Magenatonie, Sepsis, Pankreasfistel, Nierenversagen.

Bei 3 Patienten war der postoperative Verlauf komplikationslos; sie konnten als geheilt entlassen werden.
9 Patienten verstarben postoperativ aufgrund der obengenannten Komplikationen.

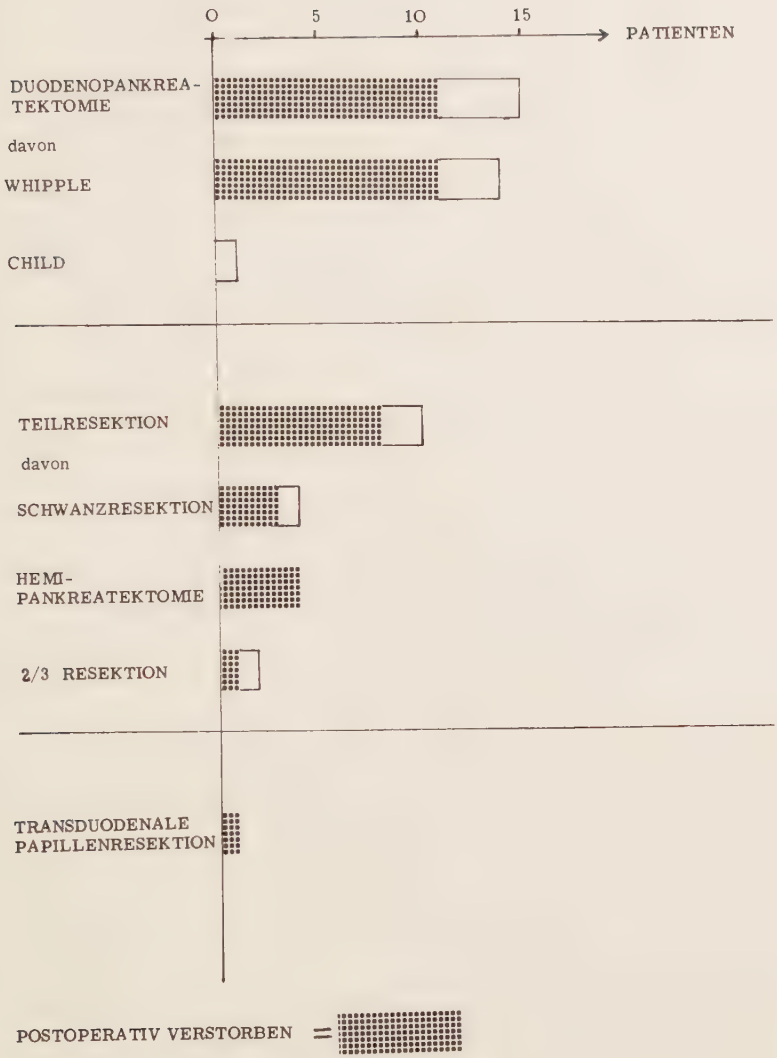


Abbildung 17:

Durchgeführte Kurativeingriffe bei Pankreas- und Papillenkarzinom, geordnet nach Art der Eingriffe und unter Berücksichtigung der postoperativ verstorbenen Patienten (siehe auch Text).

Duodenopankreatektomie n.Whipple mit Splenektomie:
Dieser Eingriff wurde 2 mal durchgeführt.

Komplikationen:
1 mal Nierenversagen
1 mal Kachexie mit Herz-Kreislauf-Versagen.
Beide Patienten verstarben postoperativ aufgrund der Komplikationen.

Duodenopankreatektomie nach CHILD:
Dieser Eingriff wurde 1 mal durchgeführt.

Komplikationen:
Pankreasfistel.
Der Patient verstarb kurz nach seiner Entlassung in seinem Heimatkrankenhaus.

Transduodenale Papillentumorresektion:

Die transduodenale Papillotomie wurde 1 mal durchgeführt. Der Patient verstarb postoperativ aufgrund einer Anastomoseninsuffizienz mit intraabdomineller Blutung.

Pankreasteilresektionen

Es wurden während des Beobachtungszeitraumes 10 derartige Eingriffe wegen umschriebener Karzinome des Pankreaskörpers- bzw. -schwanzes durchgeführt, und zwar sind dies
- 38,5% der Kurativeingriffe
- 3,3% der Gesamteingriffe.

Im einzelnen wurden durchgeführt:

Pankreasschwanzresektion:
Dieser Eingriff mit Enukleiation des Tumors wurde 2 mal durchgeführt.

Komplikationen:
1 mal Kachexie mit Herz-Kreislauf-Versagen.
Ein Patient verstarb postoperativ aufgrund der obengenannten Komplikationen.

Eine Pankreasschwanzresektion mit Papillotomie und Splenektomie wurde 1 mal durchgeführt.
Der Patient verstarb an Lungenoedem und -infarkt mit Herz-Kreislauf-Versagen.

Eine Pankreasschwanzresektion mit Resektion des voroperierten Restmagens und Kolons mit Oesophagojejunostomie sowie Splenektomie wurde 1 mal durchgeführt.
Der Patient verstarb postoperativ.

Pankreas-Korpus-Schwanz-Resektionen (Hemipankreatektomie):

Eine Hemipankreatiektomie mit Splenektomie wurde 2 mal durchgeführt.

Komplikationen:
Beide Patienten verstarben an postoperativen Komplikationen -
1 mal subphrenischer Abszeß und hepato-renales Syndrom mit letalem Nieren- und Leberversagen,
1 mal Subileus, Pleuraerguß und Kachexie mit Herz-Kreislaufversagen.

Eine Hemipankreatektomie mußte wegen unvorhergesehener Tumorpenetration in die Mesenterialwurzel abgebrochen werden; es wurde lediglich eine Gastroenterostomie durchgeführt.
Der Patient verstarb postoperativ an den Folgen einer Peritonitis und intraabdominellen Blutungen, die sich aus einer Anastomoseninsuffizienz entwickelt hatten.

Eine Hemipankreatektomie mit totaler Gastrektomie, Oesophagojejunostomie und Splenektomie wurde 1 mal durchgeführt.
Der Patient verstarb postoperativ nach kachektischem Herz-Kreislauf-Versagen.

Eine 2/3-Resektion des Pankreas mit Billroth II wurde 1 mal durchgeführt.
Der Patient verstarb postoperativ aufgrund einer Anastomoseninsuffizienz mit Peritonitis.

Eine 2/3-Resektion mit Magenwandresektion und Splenektomie wurde 1 mal durchgeführt.
Der postoperative Verlauf war komplikationslos.
Der Patient verstarb zuhause an kachektischem Herz-Kreislauf-Versagen.

3.5.4. Komplikationen

Häufigste Komplikation bei allen kurativen Operationen ist die Anastomoseninsuffizienz mit ihren Folgeerscheinungen: Peritonitis, Blutungen sowie Pankreasfisteln (Abb. 18). Seltenere Komplikationen sind subphrenischer Abszeß, paralytischer Ileus, Sepsis und Leberversagen. WARREN (1967) berichtet, daß nach seinen Untersuchungen die Pankreasfistel mit 16% die häufigste Komplikation nach Duodenopankreatektomie ist; in unserem Patientengut waren es immerhin 13% (73). Die postoperative Lungenembolie war mit 20% noch häufiger. Auch das Nierenversagen stellt einen erheblichen Anteil dar (Abb. 18).

Ein postoperativ auftretender Diabetes mellitus nach Pankreasteilresektion läßt sich medikamentös gut beherrschen. Bei totaler Pankreasresektion bereitet die exakte Einstellung größere Schwierigkeiten. Bei Entgleisung eines gut eingestellten Diabetes mellitus nach Pankreasteilresektion muß man immer die Möglichkeit eines Rezidivs im Restpankreas in die Überlegungen einbeziehen.

Bei der weitreichenden Problematik des Eingriffs ist es nicht verwunderlich, daß die Duodenopankreatektomie mit der höchsten Komplikationsrate behaftet ist, sie bringt jedoch die relativ besten Ergebnisse. Tabelle 4 ergibt eine Übersicht über die häufigsten Komplikationen bzw. Todesursachen.

Tabelle 4:

Häufigste Todesursachen nach Duodenopankreatektomie nach FORELL (24) im Vergleich mit eigenen Ergebnissen.

Es handelt sich um eine Sammelstatistik bei 104 Patienten.

Gesamtzahl bei Forell: 93 Patienten

Gesamtzahl in unserer Klinik: 11 Patienten.

URSACHE	POSTOPERATIV VERSTORBEN	IM WEITEREN VERLAUF VERSTORBEN	INSGESAMT	EIGENE ERGEBNISSE
METASTASEN	1	35	36	
LEBERVERSAGEN (HEPATORENALES SYNDROM COMA HEPATICUM, LEBER-NEKROSE)	7		7	
PERITONITIS, NAHTINSUFFIZIENZ	6	1	7	3
HYPOGLYKÄMISCHER SCHOCK	3	6	9	
COMA DIABETICUM	3	4	7	
URÄMIE BEI DIABETISCHER GLOMERULOSKLEROSE		1	1	2
SEPSIS	2	1	3	1
PNEUMONIE	2		2	
LUNGENÖDEM	2		2	
LUNGENEMBOLIE		1	1	3
KREISLAUFVERSAGEN	1		1	1
LEBERABSZESS		1	1	
GASTROINTESTINALE BLUTUNG	1	1	2	2
INTRAABDOMINELLE BLUTUNG	1		1	
PERFORIERTES MAGENULCUS	1		1	
PERFORIERTES JEJUNALULCUS		1	1	
NEKROSE DES MAGENRESTES	1		1	
INFARKT DES OBEREN JEJUNUMS	1		1	
THROMBOSE DER A. COLICA MEDIA	1		1	
CEREBRALER KRAMPFANFALL		1	1	
LUNGENTUBERKULOSE		1	1	
HERZINFARKT		1	1	
RETROPHARYNGEALABSZESS		1	1	
APOPLEKTISCHER INSULT		2	2	
BRONCHIALKARZINOM		1	1	

Abbildung 18:

Postoperative Komplikationen nach Duodenopankreatektomie und Pankreasteilresektionen bei Pankreaskarzinom (s. Text nächste Seite).

Zu Abbildung 18:

Ausgenommen wurde das Tumorkachexie-bedingte Herz-Kreislauf-Versagen, da es keine unmittelbare postoperative Komplikation darstellt.

Zu den bereits genannten Komplikationen traten noch auf:

Bei der Duodenopankreatektomie
- Magenatonie, Sepsis sowie
  postoperativer Diabetes mellitus.

Bei den Pankreasteilresektionen
- Lungenoedem, Lungeninfarkt, hepato-renales Syndrom mit Leberversagen und Anurie, Pleuraerguß, postoperativer Ikterus, sowie
  Schockzustand aufgrund starker Schmerzen.

3.5.5. Ergebnisse

KÜMMERLE stellte fest, daß in nur 3% aller klinisch behandelten Papillen- und Pankreaskarzinome eine Fünfjahresheilung erreicht wird; beim Papillenkarzinom in 20%, beim Pankreaskopfkarzinom hingegen nur noch in knapp 2%. Damit sind die Ergebnisse beim Papillenkarzinom im Vergleich mit anderen Karzinomen zufriedenstellend; beim Pankreaskopfkarzinom sind die Ergebnisse im Literaturvergleich nicht so ungünstig, daß bei lokaler Begrenzung des Tumors der Radikaleingriff grundsätzlich abzulehnen wäre, da bei nicht operierten Patienten die Prognose infaust wäre (40). Es wird weiterhin in den letzten Jahren eine wachsende Zahl von Fünfjahresheilungen nach Duodenopankreatektomie beobachtet: 1961 - 87 Dauerheilungen; 1964 - 125 Dauerheilungen; zum jetzigen Zeitpunkt - ca. 170 Dauerheilungen.

In unserem Patientengutfindet sich in den letzten beiden Jahren ebenfalls ein deutlicher Anstieg der erfolgreichen Radikaleingriffe.

Eine Übersicht über die Häufigkeit der kurativen Eingriffe und deren Folgen gibt Abb. 17 wieder.
Von den 26 Patienten sind 22 (= 84,6%) verstorben: 20 davon unmittelbar postoperativ, 2 nach mehreren Monaten subjektiven Wohlbefindens.
Bei 4 Patienten können wir von einem echten Erfolg sprechen; es konnten somit 15,4% aller radikaloperierten Patienten als geheilt entlassen werden.

6. Palliativeingriffe

Jeder operative Eingriff bei Pankreastumoren soll so durchgeführt werden, daß er bei sich ergebender Inoperabilität jederzeit abgebrochen werden kann. Entweder wird die Operation dann als Probelaparotomie beendet oder es wird eine palliative Umgehungsanastomose hergestellt.

Bei einer bestehenden Pankreasvergrößerung ist eine Laparotomie immer dann indiziert, wenn ein Karzinom nicht praeoperativ ausgeschlossen werden kann. Sie stellt beim heutigen Stand der Anaesthesie und der operativen Techniken keinen besonderen Risikofaktor dar, zumal man dadurch eine echte Chance wahrnimmt, einen noch operablen Tumor rechtzeitig zu entdecken. Indikation zur Laparotomie ist prinzipiell dann gegeben, wenn

1. konservative diagnostische Methoden bei Verdacht auf Pankreaskarzinom zu keinem eindeutigen Ergebnis führen;
2. evtl. die Möglichkeit besteht, den Patienten mit einem palliativen oder kurativen Eingriff endgültig oder zeitweise zu sanieren.

Man beginnt dabei den Eingriff prinzipiell nach dem Gesichtspunkt, daß ein kurativ es Vorgehen möglich ist. Ist dies aufgrund der Ausdehnung des Tumors bzw. der Metastasierung nicht mehr möglich, so wird man dennoch versuchen, bei bestehender Klinik (Gallenabflußstörung oder behinderte Nahrungspassage), den Eingriff als Palliativoperation durchzuführen. Sollte weder ein Kurativ- noch ein Palliativeingriff möglich bzw. nötig sein, so wird die Operation als Probelaparotomie beendet.

Neben der Inspektion, Palpation und Probebiopsie der verdächtigen Organe steht zusätzlich noch die Möglichkeit der cholangiographischen und manometrischen Gallengangsuntersuchung offen. Die Laparotomie ist in der Pankreasdiagnostik der Laparoskopie überlegen, da die Karzinome für den Laparoskopiker häufig im 'blinden Fleck' liegen.

Die Problematik einer Probebiopsie liegt einerseits im hohen diagnostischen Wert, andererseits ist sie mit erheblichen Gefahren verbunden: Blutung, Fistelbildung, Austritt von unter Druck stehendem Bauchspeichel und Provokation einer akuten Pankreatitis (24).
Palliative Umgehungsanastomosen geben dem Patienten in den meisten Fällen das subjektive Gefühl der Besserung. Gallestauungen und Stenosierungen des Magen-Darm-Traktes werden beseitig und damit die subjektiven Beschwerden - wie schmerzhafter Ikterus, Juckreiz, Erbrechen - gelindert. Meist ist dieser Erfolg nur von beschränkter Dauer, da das Karzinomwachstum nicht stagniert und es somit weiter penetrierend und stenosierend auf seine Umgebung einwirkt. Der eigentliche Karzinomschmerz kann durch Umgehungsanastomosen nicht gelindert werden.

Die Überlebenszeit nach Palliativoperationen gibt FORELL mit 4 1/2 Monaten und LUND mit 6 - 12 Monaten an; HEGEMANN berichtet von einem Patienten nach Choledochoduodenostomie bei Papillenkarzinom mit einer Überlebenszeit von 7 Jahren. Wird eine Duodenopankreatektomie als Palliativmaßnahme durchgeführt, so verlängert sich angeblich die Überlebenszeit um das 3 - 4fache (31, 44).

I. Als biliodigestive Anastomosen bieten sich an:

1. Choledochoduodenostomie
2. Choledochojejunostomie
3. Choledochogastrostomie
4. Cholecystoduodenostomie
5. Cholecystojejunostomie
6. Cholecystogastrostomie
7. Cholecystocholedochostomie
8. Cholecysto-Gastrojejunostomie
9. Hepaticojejunostomie.

II. Als Umgehungsanastomosen bei Stenosen des Magen-Darm-Traktes bieten sich an:

1. Gastroenterostomie
2. Billroth II
3. Pylorektomie.

Je nach Situation wurden in unserem Krankengut noch folgende Eingriffe durchgeführt:

III. Sonstige Eingriffe

1. Cholecystektomie
2. Pankreatikojejunostomie
3. Duodenostomie
4. Anus praeter
5. Ileotransversostomie
6. Transversosigmoidostomie
7. Fistelung
8. Sequestrotomie

(siehe auch Abb.20).

Die vielfältigen Möglichkeiten palliativer Eingriffe werden häufig miteinander kombiniert. Nach genauer Abwägung der Symptome, Beschwerden, Risiken und der pathologisch anatomischen Beschaffenheit wird die für den Patienten optimale Möglichkeit ausgewählt, wobei nich immer die fortschrittlichste oder statistisch erfolgreichste Methode individuell für den Patienten die günstigste ist.

Die Choledochoduodenostomie und die Choledochojejunostomie sind die häufigst angewandten biliodigestiven Anastomosen bei Pankreastumoren und zugleich aktuelles chirurgisches Streitobjekt. Die immer noch beliebteste innere Drainageart eines gestauten Gallenganges ist die Choledochoduodenostomie. Sie ist nach RUEFF und Mitarb. nur noch indiziert,

wenn eine Choledochojejunostomie oder Hepaticojejunostomie nicht mehr möglich ist. Die Methode der Wahl einer biliodigestiven Anastomose bei Gallengangsverschluß ist die retrocolische Hochziehung einer Ypsilonförmigen ausgeschalteten Jejunumschlinge. Dieses Verfahren ist gegenüber der Hochziehung einer Schlinge mit End-zu-Seit- oder Braun'scher Fußpunkt-Anastomose zu bevorzugen. Im Falle einer zusätzlich bestehenden Duodenalstenose kann man mit der y-förmigen Schlinge auch noch eine Anastomose mit der Magenhinterwand herstellen (60).

Der Vorteil dieser Methode ist, daß der Speisebrei nicht mehr - wie bei der Choledochoduodenostomie - an der Anastomosenstelle vorbeigleitet und evtl. in die Gallengänge eindringt, was zur Steinbildung führen kann. Durch die Peristaltik der ausgeschalteten Jejunumschlinge bei der Choledochojejunostomie wird dies verhindert.

Die Choledochoduodenostomie wurde bei unserem Patientengut in den Jahren 1960 bis 1976 häufiger durchgeführt als die Choledochojejunostomie (Abb. 19), allerdings nimmt die Zahl der jährlich durchgeführten Choledochoduodenostomien in diesem Zeitraum stetig ab und die der Choledochojejunostomien stetig zu (Abb. 19).

Die häufigste Umgehungsanastomose im Magen-Darm-Trakt war die Gastroenterostomie mit einer Jejunumschlinge mit und ohne Braun'sche Fußpunktanastomose. Die alleinige Gastro-Entero-Anastomose hat im Vergleich mit der GE mit Braun'scher Anastomose eine etwa doppelt so hohe Komplikationsrate.

Als weiterer palliativer Eingriff wurde vor allem die Cholecystektomie durchgeführt, meist in Verbindung mit Umgehungsanastomosen.

Abbildung 19:

Häufigkeit der an der Chirurgischen Universitätsklinik München durchgeführten Choledochoduodenostomien und Choledochojejunostomien von 1961 - 1976.
Gesamtzahl: 89 Patienten
(Erläuterung siehe Text).

3.6.1. Kasuistik der Palliativeingriffe

3.6.1.1. Probelaparotomie

Bei 103 Patienten konnte lediglich eine Probelaparotomie durchgeführt werden.
Zweimal wurde zusätzlich eine Metastasenexstirpation vorgenommen und 9 mal wurde zur Linderung der Schmerzen Alkohol ins Ganglion coeliacum injiziert. Selbstverständlich wurde meist die Probebiopsie, bei suspekten makroskopischen Befunden kombiniert mit histologischer Schnellschnittdiagnose, durchgeführt. Erhöhte Blutungsneigung, die bei Pankreaskarzinomen - vor allem kombiniert mit Lebermetastasen - häufig vorkommt, oder der schlechte Allgemeinzustand des Patienten waren oftmals eine Kontraindikation zur Probebiopsie.
Bei 63 Patienten - entsprechend 61,2% der Probelaparotomien - war der postoperative Verlauf komplikationslos. Bei den übrigen 40 Patienten kam es postoperativ zu folgenden Komplikationen:

10 mal zu Herz-Kreislauf-Versagen
6 mal zu progredientem Ikterus
je 4 mal zu Lungenembolie, Pneumonie, Nierenversagen sowie Wundheilungsstörungen aufgrund einer Pankreasfistel
3 mal zu Coma hepaticum
1 mal zu Peritonitis, Darmblutung, Darmatonie, Erbrechen, Sepsis, Parotitis, Fieberschüben, Lungenoedem, Durchfall, Thrombophlebitis.

Es folgt die Kasuistik der Palliativeingriffe, nach Häufigkeit geordnet.

6.1.2. I. Biliodigestive Anastomosen (Gesamtzahl: 108)

1. Choledochoduodenostomie
54 mal durchgeführt (= 31% der Palliativeingriffe bzw. 17,8% der Gesamteingriffe).

17 mal wurde die Choledochoduodenostomie zusammen mit einer Cholecystektomie durchgeführt.

Einmal wurde die Choledochoduodenostomie zusammen mit einer Pankreaticojejunostomie und Braun'scher Anastomose durchgeführt.

Komplikationen:
3 mal Coma hepaticum
3 mal Anastomoseninsuffizienz
2 mal Herz-Kreislauf-Versagen
2 mal Kachexie
je 1 mal Magenatonie, Wundheilungsstörungen, Krämpfe aufgrund von Gehirnmetastasen, Sepsis, Pankreasfistel, Nierenversagen, Pneumonie, Peritonitis, Ileus, anhaltender Durchfall aufgrund eines totalen Pankreasausfalls.

38 Patienten (= 70,3%) hatten einen komplikationslosen postoperativen Verlauf.
2 Patienten verspürten postoperativ eine subjektive Besserung.
2 Patienten verspürten postoperativ eine subjektive Verschlechterung.
12 Patienten verstarben postoperativ.

2. Choledochojejunostomie
23 mal durchgeführt (= 13,2% der Palliativeingriffe bzw. 7,6% der Gesamteingriffe).

8 mal wurde die Choledochojejunostomie zusammen mit einer Cholecystektomie durchgeführt.

Komplikationen:
3 mal Wundheilungsstörung
3 mal Pneumonie
je 1 mal postoperativer Diabetes mellitus, Ascites, Hepatorenales Syndrom mit Anurie, urämisch gastrointesti-

stinale Blutung mit Peritonitis und Ileus, Pankreasfistel, Lungenembolie, Anastomosen-insuffizienz mit Darmblutung.

12 Patienten (= 52,2%) hatten einen komplikationslosen Verlauf.
2 Patienten verspürten postoperativ eine subjektive Verschlechterung.
4 Patienten verstarben postoperativ.

3. Cholecystojejunostomie
18 mal durchgeführt (= 10,3% der Palliativ- bzw. 5,9% der Gesamteingriffe).

13 mal wurde die Cholecystojejunostomie zusammen mit Braun'scher Anastomose durchgeführt.

1 mal wurde die Cholecystojejunostomie zusammen mit Braun'scher Anastomose und Ileotransversostomie durchgeführt.

Komplikationen:
5 mal Wundheilungsstörungen
3 mal Herz-Kreislauf-Versagen
2 mal Kachexie
je 1 mal Lungenembolie, rez. Fieberschübe, Pneumonie.

10 Patienten (= 55%) hatten einen komplikationslosen postoperativen Verlauf.
3 Patienten verstarben postoperativ.

4. Cholecystoduodenostomie
5 mal durchgeführt (= 2,9% der Palliativeingriffe).

Komplikationen:
je 1 mal Kachexie und Herz-Kreislauf-Versagen.

4 Patienten (= 80%) hatten einen komplikationslosen postoperativen Verlauf.
1 Patient verstarb postoperativ.

5. Hepaticojejunostomie und Cholecystektomie
5 mal durchgeführt (= 2,9% der Palliativeingriffe).

Komplikationen:
je 1 mal Pneumonie, Kachexie, Anastomoseninsuffizienz, Lungenembolie.

6. Cholecystogastrostomie
2 mal durchgeführt (= 1,1% der Palliativeingriffe).

Komplikationen:
je 1 mal Wundheilungsstörung, Leberversagen.

1 Patient (= 50%) hatte einen komplikationslosen postoperativen Verlauf.
1 Patient verstarb postoperativ.

7. Cholecysto-Choledochostomie
1 mal durchgeführt (= 1,6% der Palliativeingriffe).

Komplikationen:
Herz-Kreislauf-Versagen.
Der Patient verstarb postoperativ.

.1.3. II. Umgehungsanastomosen des Magen-Darm-Traktes (Gesamtzahl:32)

1. Gastroenterostomie mit Braun'scher Anastomose
20 mal durchgeführt (= 11,5% der Palliativeingriffe bzw. 6,6% der Gesamteingriffe).
Dieser Eingriff wurde einmal zusammen mit Cholecystektomie durchgeführt.

Komplikationen:
2 mal Herz-Kreislauf-Versagen
2 mal Wundheilungsstörungen
2 mal Pneumonie
je 1 mal postoperativer Ileus, Ikterus.

13 Patienten (= 65,0%) hatten einen komplikationslosen postoperativen Verlauf.

2. Gastroenterostomie ohne Braun'sche Anastomose
10 mal durchgeführt (= 7,5% der Palliativeingriffe).

Komplikationen:
2 mal Herz-Kreislauf-Versagen
je 1 mal Coma hepaticum, Lungenembolie, Kachexie, Pneumonie, postoperativer Ikterus, Wundheilungsstörung.

4 Patienten (= 40%) hatten einen komplikationslosen postoperativen Verlauf.
3 Patienten verstarben postoperativ.

3. Billroth II
1 mal durchgeführt (= 0,6% der Palliativeingriffe).
Keine postoperativen Komplikationen.

4.Pylorektomie
1 mal durchgeführt (= 0,6% der Palliativeingriffe).
Keine postoperativen Komplikationen.

3.6.1.4. III. Kombinierte biliodigestive und Enteroanastomosen (Gesamtzahl: 25)

1. Choledochojejunostomie und Gastroenteroanastomose
12 mal durchgeführt (= 6,9% der Palliativeingriffe).
Dieser Eingriff wurde 6 mal mit Braun'scher Anastomose und 1 mal zusammen mit einer Cholecystektomie durchgeführt. Einmal wurde die Gastroenteroanastomose zu einer Magenresektion n.Billroth II erweitert.

Komplikationen:
2 mal Wundheilungsstörungen
je 1 mal Anastomoseninsuffizienz mit Darmblutung, Coma hepaticum, Oberbauchatonie, Peritonitis, Ileus, Kachexie, Ikterus.

6 Patienten (= 50%) hatten einen komplikationslosen postoperativen Verlauf.
2 Patienten verspürten postoperativ eine subjektive Verschlechterung.
1 Patient verspürte postoperativ eine subjektive Besserung.
4 Patienten verstarben postoperativ.

2. Cholecystojejunostomie und GE mit Braun'scher Anastomose
3 mal durchgeführt (= 1,7% der Palliativeingriffe).

Komplikationen:
je 1 mal Lungenembolie, Stoffwechsel- und Elektrolyt-
entgleisung.

2 Patienten (= 66%) hatten einen komplikationslosen postoperativen Verlauf.
1 Patient verspürte postoperativ eine subjektive Verschlechterung.

3. Cholecystogastrostomie und Gastroenteroanastomose
3 mal durchgeführt (= 1,7% der Palliativeingriffe).
Dieser Eingriff wurde 1 mal mit Braun'scher Anastomose durchgeführt.

Komplikationen:
1 mal Herz-Kreislauf-Versagen.

2 Patienten (= 66%) hatten einen komplikationslosen postoperativen Verlauf.
1 Patient verstarb postoperativ.

4. Choledochoduodenostomie und Gastroenteroanastomose
2 mal durchgeführt (= 1,1% der Palliativeingriffe).
1 mal wurde dieser Eingriff mit einer Cholecystektomie durchgeführt.

Komplikationen:
Bauchdeckenabszeß, Anastomoseninsuffizienz mit Darmblutung, Leberversagen.
1 Patient hatte einen komplikationslosen postoperativen Verlauf.
1 Patient verstarb postoperativ.

5. Choledochogastrostomie und Gastroenteroanastomose
2 mal durchgeführt (= 1,1% der Palliativeingriffe).
Dieser Eingriff erfolgte einmal mit Braun'scher Anastomose.

Komplikationen:
Herz-Kreislauf-Schwäche.
Ein Patient hatte einen komplikationslosen postoperativen Verlauf.

6. Cholecystoduodenostomie und Gastroenteroanastomose
2 mal durchgeführt (= 1,1% der Palliativeingriffe).
1 mal wurde dieser Eingriff mit Braun'scher Anastomose, Cholecystektomie und Pylorektomie durchgeführt.

Komplikationen:
postoperativer Ikterus.
1 Patient hatte einen komplikationslosen postoperativen Verlauf.

7. Cholecysto-Gastrojejunostomie
1 mal durchgeführt (= 0,6% der Palliativeingriffe).
Keine postoperativen Komplikationen.

3.6.1.5. IV. Sonstige Palliativeingriffe

1. Cholecystektomie
3 mal durchgeführt (= 1,7% der Palliativeingriffe).

Komplikationen:
1 mal intraabdominelle Blutung.

1 Patient (= 50%) hatte einen komplikationslosen postoperativen Verlauf.
1 Patient verstarb postoperativ.

2. Fistelung
2 mal durchgeführt (= 1,1% der Palliativeingriffe).

Komplikationen:
1 mal Leberversagen.

1 Patient (= 50%) hatte einen komplikationslosen postoperativen Verlauf.
1 Patient verstarb postoperativ.

3. Anus praeter
1 mal durchgeführt (= 0,6% der Palliativeingriffe).

Komplikationen:
Ateminsuffizienz, Lungenembolie, Herz-Kreislauf-Versagen.
Der Patient verstarb postoperativ.

4. Ileotransversostomie ohne Hemicolektomie rechts.
1 mal durchgeführt (= 0,6% der Palliativeingriffe).
Keine postoperativen Komplikationen.

5. Transversosigmoidostomie
1 mal durchgeführt (= 0,6% der Palliativeingriffe).
Keine postoperativen Komplikationen.

6. Sequestrektomie
1 mal durchgeführt (= 0,6% der Palliativeingriffe).
Komplikationen: Herz-Kreislauf-Versagen.
Der Patient verstarb postoperativ.

Eine Zusammenfassung der charakteristischen Palliativeingriffe zeigt Abb. 20.

.6.2. Komplikationen

Wie bei den Probelaparotomien ist auch bei den Palliativeingriffen schwer zu differenzieren, ob eine postoperative Komplikation Folge der Operation oder des Grundleidens ist. Typische Komplikationen als Folge einer Operation sind sicherlich Wundheilungsstörungen, Blutungen, Anastomoseninsuffizienz mit ihren Folgeerscheinungen Peritonitis und Pankreasfistel, Lungenembolie und Pneumonie, sowie paralytischer Ileus. Ein Herz-Kreislauf-Versagen ist meist Folge der Tumorkachexie. Leber- und Nierenversagen sind meist tumorbedingt, können aber auch als Folgen einer anderen postoperativen Komplikationen auftreten.

Die häufigste postoperative Komplikation nach biliodigestiven Anastomosen war die Wundheilungsstörung. Pneumonie, Anastomoseninsuffizienz und Coma hepaticum waren ebenfalls relativ häufig.

Die wenigsten postoperativen Frühkomplikationen weisen die Cholecystoduodenostomie und die Choledochoduodenostomie auf.

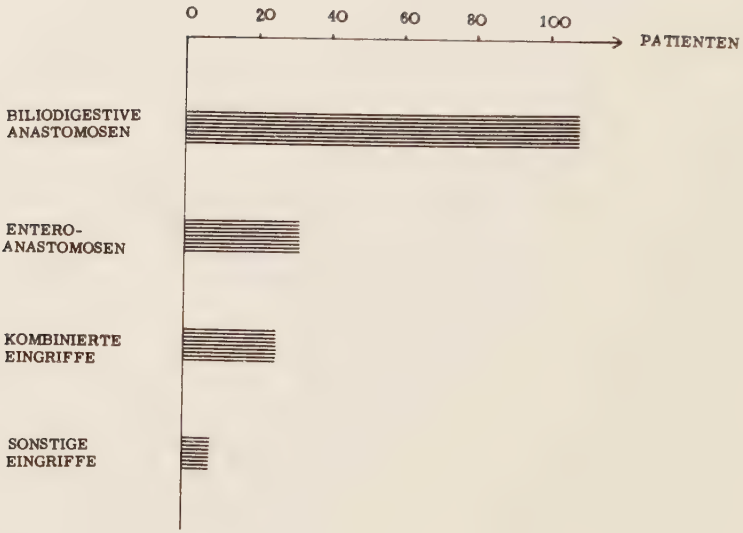


Abbildung 20:

Zusammenfassung der charakteristischen Palliativeingriffe beim Pankreaskarzinom.

Etwa gleich gute Ergebnisse (ca. 70% komplikationsloser postoperativer Verlauf) erbrachte die alleinige Choledochoduodenostomie sowie die Choledochoduodenostomie kombiniert mit der Cholecystektomie. Wurden bei der Cholecystojejunostomie bzw. bei der Gastroenterostomie zusätzlich Braun'sche Fußpunktanastomosen angelegt, so waren die postoperativen Ergebnisse durchwegs besser.

Abb. 21 zeigt die häufigsten postoperativen Komplikationen bei den wichtigsten bzw. den meistdurchgeführten Palliativeingriffen. Weitere, weniger häufige Komplikationen waren

Hepatorenales Syndrom
Magenektasie
Magenausgangsstenose
septische Fieberschübe
postoperativer Ikterus
Magenatonie
Krämpfe aufgrund von Hirnmetastasen
Pneumonie
Peritonitis
Ileus - sowie relativ selten - eine
Lungenembolie.

Das kachektische Herz-Kreislauf-Versagen gehört nicht unmittelbar zu den postoperativen Komplikationen nach Palliativeingriffen bei Pankreaskarzinomen und erscheint somit nicht in Abb. 21.

Eine Zusammenfassung sämtlicher Komplikationen nach Eingriffen bei Pankreaskarzinom gibt die Abb. 22 wieder.

Es wird hierbei nicht zwischen Palliativ- und Kurativeingriffen unterschieden.

Ohne postoperative Komplikationen waren 172 Eingriffe, entsprechend 56% der durchgeführten Operationen.

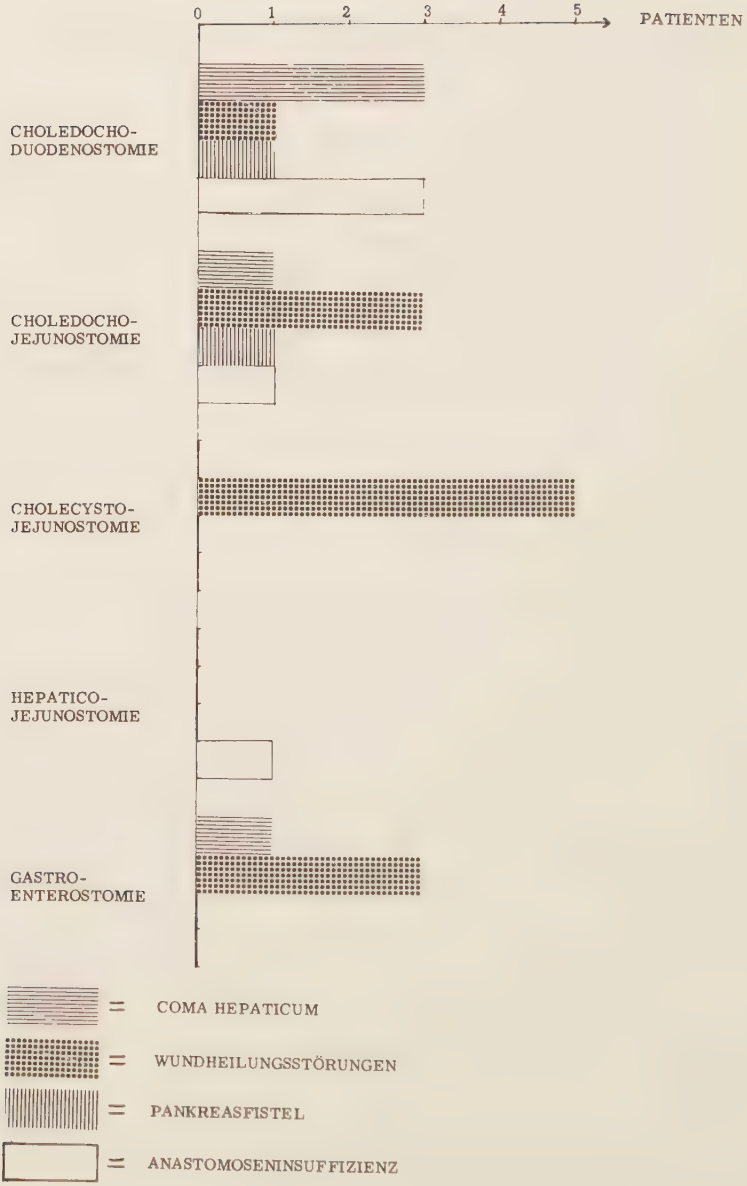


Abbildung 21:

Häufigste postoperative Komplikationen bei den wichtigsten bzw. den meistdurchgeführten Palliativeingriffen bei Pankreaskarzinom.

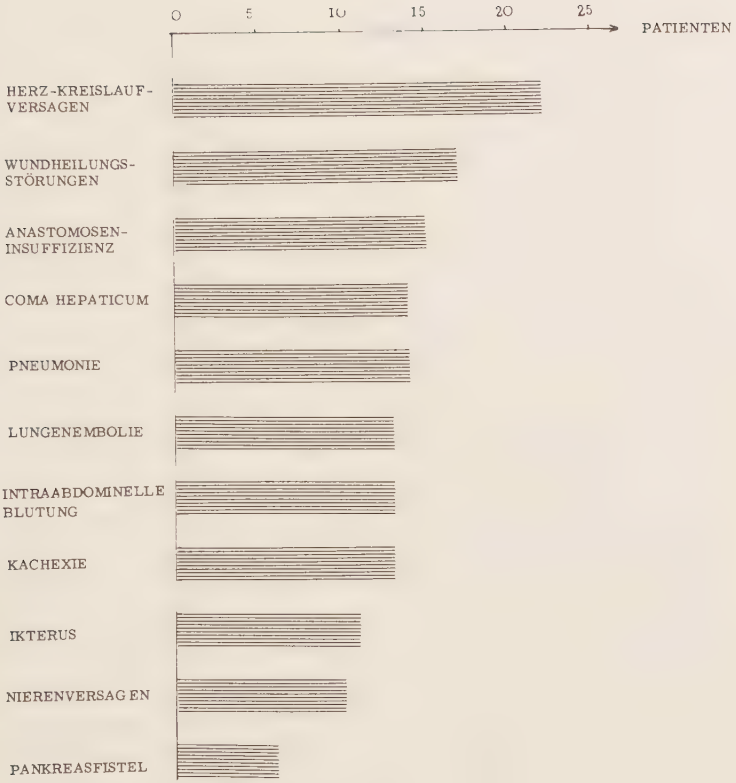


Abbildung 22:

Die Abbildung gibt eine Zusammenfassung sämtlicher Komplikationen nach Eingriffen bei Pankreaskarzinom wieder.

Es wird hierbei nicht zwischen Palliativ- und Kurativeingriffen unterschieden.

Ohne postoperative Komplikationen waren 172 Eingriffe, entsprechend 56% der durchgeführten Operationen.

Seltenere Komplikationen waren:

Sepsis
hepatorenales Syndrom
subphrenischer Abszeß
Lungenoedem
unstillbar starkes Erbrechen mit Durchfällen
Parotitis
Thrombophlebitis
Schock
postoperativer Diabetes mellitus
Magenausgangsstenose
Ileus sowie
Stoffwechsel- und Enzymentgleisung.

3.6.3. Ergebnisse der Palliativeingriffe samt Probelaparotomien

Nur 3% der Patienten verspürten nach der Operation eine subjektive Verschlechterung ihres Zustandes (ausgenommen sind die unmittelbar postoperativ verstorbenen Patienten).
60 Patienten (= 21,7% der Palliativoperierten) sind unmittelbar postoperativ verstorben. Die Aufteilung dieser Zahl auf die wichtigsten Eingriffe ist aus Abb. 23 zu ersehen. 217 Patienten, das sind immerhin 78,3%, konnten somit in subjektiv gebessertem Zustand entlassen werden. Diese Ergebnisse geben den Palliativmaßnahmen eindeutig ihre Berechtigung in der operativen Therapie der Pankreaskarzinome, wenngleich die Prognose weiterhin infaust ist.

3.6.4. Todesursachen

Die häufigste Todesursache war das tumor- bzw. altersbedingte kacnektische Herz-Kreislauf-Versagen. Auffällig zahlreich fanden sich allerdings auch Coma hepaticum, Lungenembolien oder Nierenversagen.

Eine Übersicht verschafft Abb. 24.

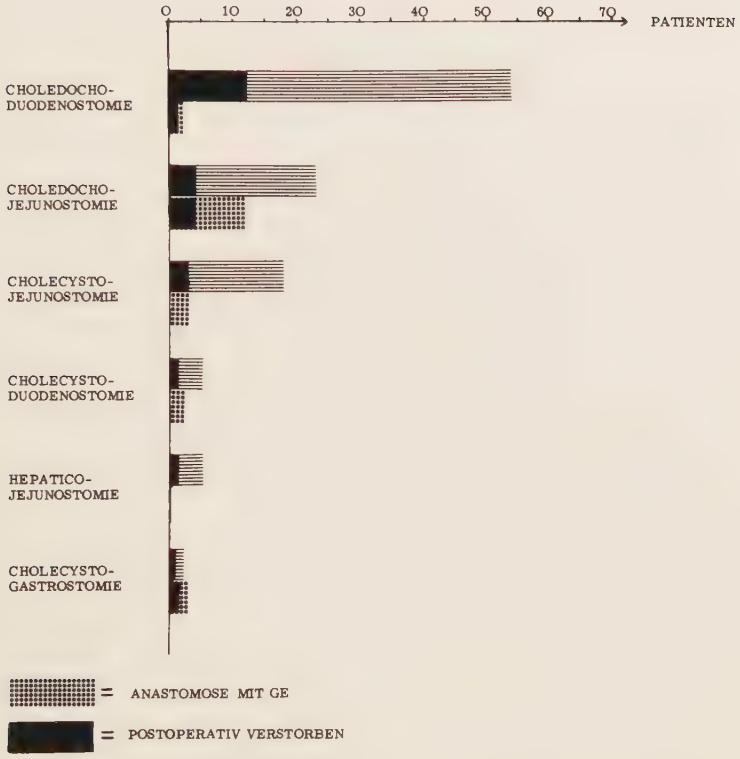


Abbildung 23:

Die häufigsten Palliativeingriffe unter Berücksichtigung der Frühergebnisse (postoperativ verstorbene Patienten) und der durchgeführten Eingriffe in Kombination mit einer Gastroenterostomie.

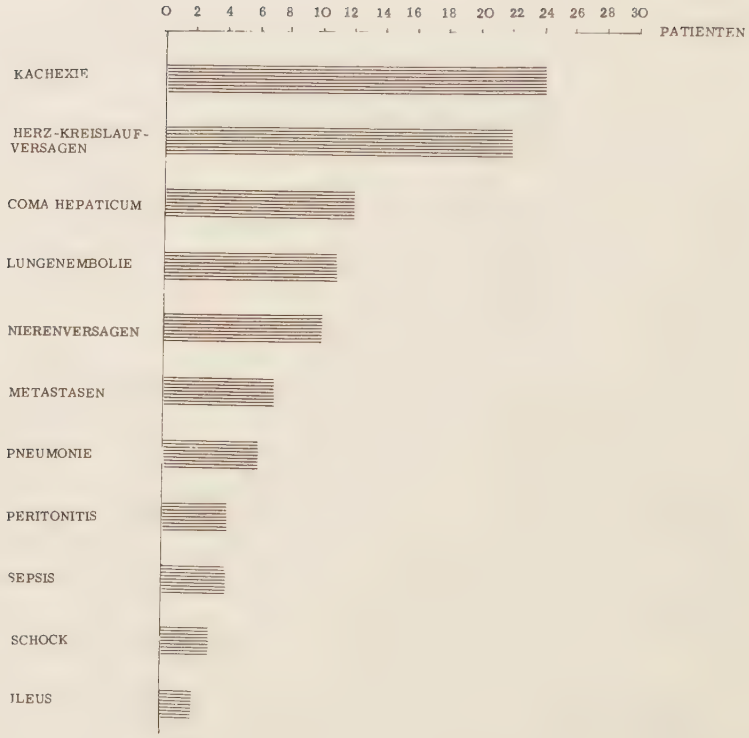


Abbildung 24:

Häufigste Todesursachen nach Eingriffen bei Pankreaskarzinom insgesamt.

HYPERINSULINISMUS

1. Spezielle Problematik und Fragestellung

So verhältnismäßig unkompliziert es ist, labortechnisch einen Hyperinsulinismus zu diagnostizieren, so schwierig ist es, einen dafür verantwortlichen Tumor des endokrinen Pankreas zu verifizieren.

Tumoren des endokrinen Pankreas leiten sich von den verschiedensten Inselzellen ab. Sie entstehen nicht nur aus A-, B- oder D-Zellen, sondern auch aus dem insulären Gangorgan Feyrters sowie den disseminiert gelegenen Inselzellen. Es liegt nicht allein an der Symptomarmut mancher Tumoren, daß sie so oft unerkannt bleiben, sondern auch an der Eigenart, daß es sich bei den endokrinen Systemen um kybernetisch geregelte Systeme handelt. So kann die tumorbedingte Überproduktion eines Stoffes durch die regulatorisch vermehrte Produktion des Antagonisten lange Zeit in der Wirkung verdeckt bleiben.

Die folgende grobklinische Aufzählung der endokrin wirksamen Zellen zeigt ihre wichtigsten hormonellen Leistungen sowie die Klinik bei Überproduktion (24).

Zellenart:	A_2	B	A_1 G,D	? Carcinoid
Hormon:	Glucagon	Insulin	Gastrin	Serotonin
Klinik:	Diabetes?	Hypoglykämie	Hyperacidität	Flush

Interessant sind hierbei die Hyperinsulinismus produzierenden B-Zell-Tumoren oder -Hyperplasien, die klinisch und diagnostisch in Erscheinung treten.
Hauptmerkmal ist die Hypoglykämie, die ihrerseits wieder vielerlei Ursachen haben kann.

Hypoglykämien bei normalem Seruminsulinspiegel

sind zwar nicht Gegenstand dieser Arbeit, sie seien aber der Vollständigkeit halber kurz erwähnt. Sie zeigen dieselbe Symptomatik wie der 'echte' Hyperinsulinismus und bereiten so differentialdiagnostisch oft große Schwierigkeiten. Sie können durch mangelhafte Nahrungsaufnahme, Insuffizienz der Insulin-Antagonisten - z.B. bei Hypophysenvorderlappen- und Nebenniereninsuffizienz - sowie auch durch eine Hypothyreose bedingt sein. Die hepatogene Form begegnet uns selten bei schweren Leberleiden; die kongenitale Form ist in Kohlehydratstoffwechselerkrankungen begründet. Auch eine renale Glukosurie kann Grund für eine Hypoglykämie sein. Schließlich kommt sie noch als besondere Form der hepatischen Hypoglykämie bei chronischem Alkoholismus sowie idiopathisch vor.

Hypoglykämien mit erhöhtem Seruminsulinspiegel

Sie gliedern sich differentialdiagnostisch auf in

1. Reaktive Formen des Hyperinsulinismus:
   Es handelt sich um eine abnorm gesteigerte reaktive Insulinausschüttung bei histologisch unauffälligen Inselzellen. Die Symptome treten meist 2 - 3 Stunden postprandial auf und sind durch einen normalen Nüchternblutzucker gekennzeichnet. Prädestiniert sind labile Personen, aber auch Patienten im klinisch inapparenten Vorstadium des Diabetes mellitus. Häufig beobachtet man diese Form auch beim Dumping-Spätsyndrom und bei der leucininduzierten Hypoglykämie (16, 18, 25).

2. Tumorhypoglykämie:
   Die Pathogenese ist noch nicht restlos geklärt; man diskutiert einen abnorm hohen Glukoseverbrauch der stets großen Tumoren - vornehmlich retroperitoneal gelegene Sarkome und Fibrome (6, 7).

3. Hypoglykämie faciata:
   Es handelt sich um eine artifizielle Insulinüberdosierung bei Diabetikern (18).

4. Der organische Hyperinsulinismus:
   Er interessiert uns im Folgenden ausschließlich und beruht stets auf Adenomen, Karzinomen oder Hyperplasien der B-Zellen, die unabhängig vom Blutglukosespiegel Insulin freisetzen.

1.1. Pathologie

Häufigkeit:
Tumoren des endokrinen Pankreas sind wesentlich seltener als die des exokrinen Anteils. Eine ausgeprägte Symptomatik ist äußerst selten; BECKER berichtet, von 5000 Obduzierten sei nur ein einziges, klinisch manifestes Inselzelladenom bekannt geworden (0,02%), im Gegensatz zu 1,5% bei exokrinen Pankreaskarzinomen (5).

1.2. Lokalisation (Abb. 25):
Die Lokalisationen der endokrinen Tumoren sind nach LAURENT (43) ähnlich denen der exokrinen Pankreastumoren:

33% im Pankreasschwanz
20% im Pankreaskörper
27% im Pankreaskopf
 1% war ectopisch;
der Rest war auf die übrigen, anatomisch nicht genau zuzuordnenden Partien des Pankreas verteilt.

F.WANGER (24) beobachtete bei seinen Untersuchungen folgende Lokalisationen:

Kopf	Benigne:	29 - 39%	Maligne:	10%
Körper	"	24 - 30%	"	10%
Schwanz	"	43%	"	10%
Hyperplasie		2 - 3%		

Die Inselzelltumoren sind also im wesentlichen im Pankreasschwanz lokalisiert - im Gegensatz zu den exokrinen Tumoren, für die eine Lokalisation im Pankreaskopf nahezu typisch ist.

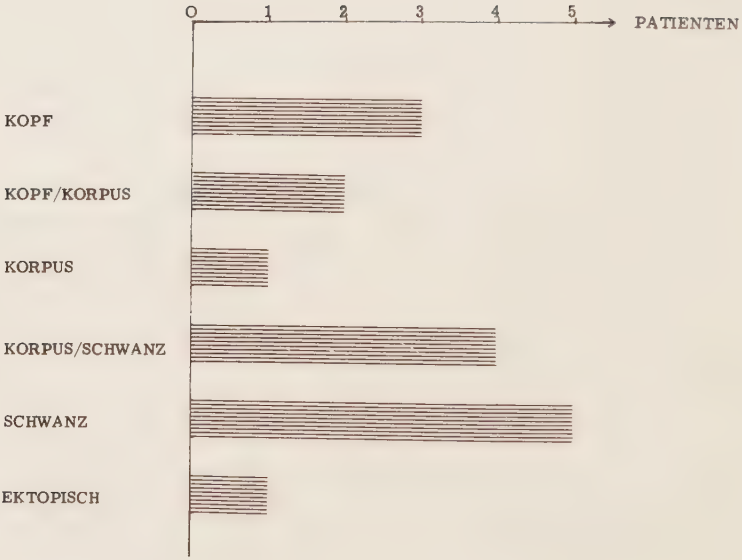


Abbildung 25:

Lokalisation der Inselzelltumoren bei Hyperinsulinismus.

Die Angaben beziehen sich auf ein Krankengut von 21 Patienten.
Bei 4 Patienten war der Tumor nicht genau abgrenzbar bzw. handelte es sich um diffuse Hyperplasien (siehe auch Abb. 26).

Bei unserem Krankengut waren über 50% der benignen Tumoren im Pankreasschwanz lokalisiert. Bei der Lokalisation der Inselzellkarzinome überwiegt eindeutig der Pankreaskopf. Relativ häufig findet man ektopische Insulinome. Diese submucösen Heterotopien kommen insbesondere im Duodenum vor (11).

1.3. Feinbau und Histologie

Die Größe der Tumoren variiert von wenigen Millimetern Durchmesser bis hühnereigroß und größer. SKILLERN (67) beschreibt Inselzelltumoren von 2440 und 4720 g. Das größte Insulinom, das lt. Literatur jemals im Pankreasschwanz gefunden wurde, ist 1965 bei einem 61jährigen Mann an unserer Klinik durch Pankreasschwanzresektion entfernt worden; es war doppeltmannsfaustgroß und wog fast 1000 g. Die Größe des Tumors geht allerdings nicht mit dem Grade seiner Aktivität oder der Malignität parallel. Inselzelltumoren sind außerordentlich gut durchblutet und heben sich so in der Farbe vom übrigen Pankreas gut ab.

Die Adenome sind meist von einer Faserkapsel umgeben. Sie sind von unterschiedlichem Feinbau, z.B. gelappt oder in kugelige Formationen eingeteilt, die durch bindegewebige Strukturen begrenzt sind. Oft sind in starkem Maße hyaline Strukturen eingelagert, die den Tumor hart erscheinen lassen und seine Funktion stark herabsetzen. Die Inselepithelien sind dabei z.T. plattenartig, manchmal zierlich, manchmal kompakt angeordnet; gelegentlich sieht man karzinomähnliche Bilder. Die einzelnen Formen können ineinander übergehen, die Zellen aber auch in zunehmenden Maße entdifferenzieren, so daß ein typischer Übergang zur karzinomatösen Entartung besteht Umgekehrt kann ein Karzinom auch sehr 'geordnet' aussehen und so dem oben geschilderten Muster entsprechen (24). Es ist vom Zellbild allein her ziemlich schwierig, die Malignität bzw. Benignität zu beurteilen. Die Differenzierung nach Zelltypen A, B oder D gelingt rein cytologisch nur

am gut fixierten Präparat mit histochemischen bzw. elektronenoptischen Methoden.

Neben Adenomen und Karzinomen sind auch häufig Inselzellhyperplasien der Grund für einen Hyperinsulinismus. Reine Hyperplasien ohne jegliche - auch noch so kleine - Adenome sind sehr selten (23). Häufig finden sich Übergangsformen, bei denen die Tumorgrenzen nicht exakt feststellbar sind, aber doch Tumorkerne existieren.

Inselzellkarzinome sind durchwegs umschriebene Tumoren. Typisch für die Klinik des Inselzellkarzinoms ist die relativ lange Überlebenszeit des Patienten bis zu 30 Jahren (38, 48). Obwohl die Prognose mit dem Zeitpunkt der Metastasierung schlechter wird, empfiehlt es sich daher dennoch, den Primärtumor sowie möglichst viele Metastasen zu entfernen.

Folgende Übersicht zeigt die histologischen Befunde unseres Patientengutes.

Gutartige Inselzelltumoren	17 = 81%
B-Zell-Adenome	16
papilläres Adenom	1
Bösartige Inselzelltumoren	4 = 19%
kleinzelliges Inselzellkarzinom	1
reines Inselzellkarzinom	1
Inselzelladenom im Begriffe, maligne zu entarten	2.

Bei 2 Patienten (die Hälfte) wurden die Tumoren rechtzeitig im malignen Entartungsstadium entdeckt und operativ behandelt. F. WANGER (24) spricht von 11 - 28% maligner Insulinome, die Übergangsformen allerdings eingerechnet, und befindet sich so mit seinem Ergebnis im selben Bereich wie wir. Ein eindeutiger histologischer Befund auf Inselzellkarzinom mit Hyperinsulinismus fand sich nach Wanger's Untersuchungen bei 3,5 - 8% der Patienten. Bei unserem Patientengut konnte in 8,5%, das sind 2 Patienten, ein klarer histologischer Beweis geführt werden.

Die Metastasierung der Inselzellkarzinome erfolgt wie beim Pankreaskarzinom hauptsächlich in die Leber. In unserem Krankengut waren 2 mal Lebermetastasen, 1 mal zusätzlich eine Penetration in die Leber vorhanden. Die beiden im Übergangsstadium befindlichen Karzinome hatten - soweit feststellbar - noch nicht metastasiert.

Ein auffälliger histologischer Nebenbefund war bei 5 Patienten (23,8%) eine stauungsbedingte Hyperämisierung und Vergrößerung der Milz; sie wurde jeweils mitreseziert. Bei 2 gutartigen Inselzelltumoren (11,8%) handelte es sich um eine endokrine Polyadenomatose.

Eine Möglichkeit, die Tumoren in ein Schema einzuordnen, zeigt Abb. 26. Man unterscheidet dabei zwischen umschriebenen Tumoren, nicht genau abgrenzbaren Tumoren mit deutlichem Tumorkern und reinen Hyperplasien.

.1.4. Pathophysiologie

Die pathophysiologische Grundlage für den organischen Hyperinsulinismus bildet die ungehemmte Insulinausschüttung der Tumoren, die bis zum 50fachen der Normalausschüttung betragen kann (50). Ausschlaggebend für die Manifestation ist weniger die absolute Menge als vielmehr die Ausschüttungsgeschwindigkeit. Bei längerdauernder Blutzuckerreduktion steht vor allem die cerebrale Symptomatik im Vordergrund. Diese resultiert immer aus einem Minderangebot von Glukose im Gehirn. Da das Gehirn nicht in der Lage ist, ausreichende Mengen von Glukose oder Glykogen zu speichern, ist es somit immer auf den normalen Blutzuckerspiegel zur Energieversorgung des Eigenstoffwechsels angewiesen.

.1.5. Alter und Geschlecht

Von den 21 Patienten waren 10 Männer und 11 Frauen. Daraus läßt sich erkennen, daß es keine Bevorzugung eines bestimmten

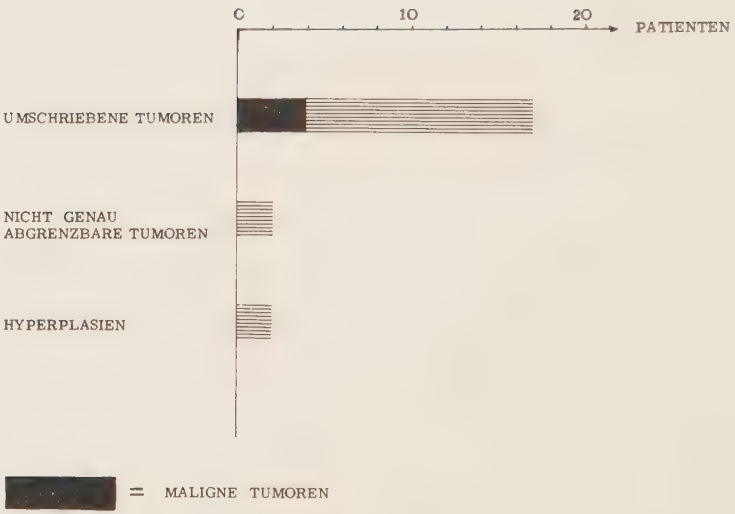


Abbildung 26:

Pathologisch-histologische Charakteristik (Dignität bzw. Ausdehnung) von Inselzelltumoren bei Hyperinsulinismus.

Geschlechtes gibt. Die Altersverteilung der gut- und bösartigen Insulinome gibt Abb. 27 wieder.

Durch die geringe Zahl der behandelten Patienten ist eine genaue statistische Aussage über den Altersgipfel der Krankheit nicht möglich; man sieht allerdings eine deutliche Häufung um das 50.Lebensjahr, was mit den Ergebnissen anderer Autoren übereinstimmt (5). Malignome werden allerdings auch bei Kindern beobachtet (27, 65).
Die auffallende Häufung zwischen dem 20. und 30.Lebensjahr in unserer Statistik dürfte Zufall sein.

4.2. Symptomatik

Die Symptome des Hyperinsulinismus sind einerseits unübersehbar typisch, andererseits bildet die cerebrale Symptomatik oft ein derart neurologisch-psychiatrisch geprägtes Bild, daß die Patienten häufig primär neurologisch behandelt werden.

Bei immerhin einem Drittel unserer Patienten war dies der Fall, 3 Patienten wurden sogar primär in die Neurologische Klinik eingewiesen.

Nach MEYTHALER kann man die Erkrankung in 3 Stadien einteilen:

1. Das Anfangsstadium
   Hier stehen vor allem die Symptome der hormonellen Gegenreaktion im Vordergrund, die vom Kliniker oft mißachtet oder fehlgedeutet werden. Schwitzen, Herzklopfen, stenocardische Beschwerden, Heißhunger oder Schwächegefühl und Leistungsknick dominieren. Schwindelgefühl mit Übelkeit und Brechreiz können auftreten (50). Der Patient wird oft von einer gewissen Unruhe geplagt.

2. Das fortgeschrittene Stadium
   Nun dominieren die zentralnervösen Störungen. Schläfrigkeit, anhaltende Müdigkeit, Desorientiertheit, Bewußtlosigkeit, Merkschwäche, tonisch-klonische Krämpfe sowie motorische Jacksonanfälle beherrschen das Bild.

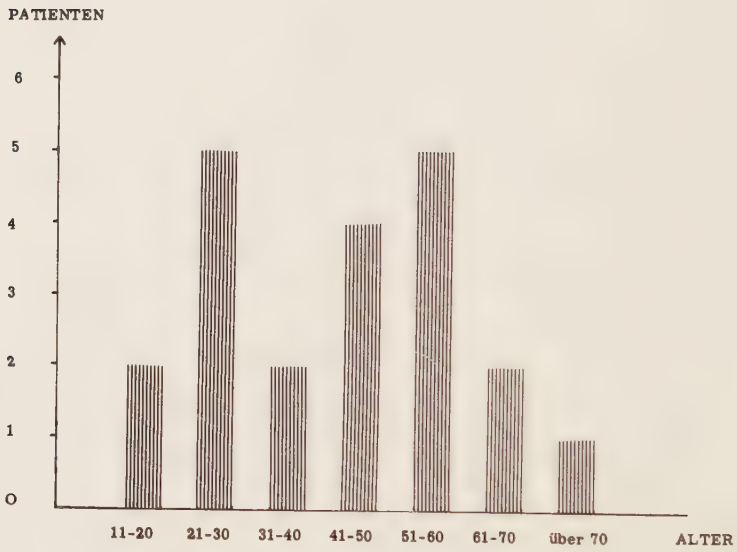


Abbildung 27:

Altersverteilung der Patienten
mit Hyperinsulinismus.
Näheres siehe Text.

Extrapyramidale Hyperkinesen sowie Aggressivität und affektive Gespanntheit sind charakteristisch. Diese Symptome können in das 'Coma hypoglycaemicum' mit gesteigerten Sehnenreflexen, häufigen Pyramidenzeichen, motorischer Unruhe, und zuweilen deliranten und psychotischen Zustandsbildern einmünden (25, 50).

3. Das Endstadium
   Nach langdauernder Krankheit und wiederholten Krisen kann ein Korsakow-Syndrom oder eine Demenz auftreten.

   Als weiteres typisches Syndrom wird vielfach eine Gewichtszunahme durch übertriebenen Verzehr von Süssigkeiten beschrieben. Diese logische und statistisch erwiesene Tatsache trifft bei unserem Patientengut nicht zu. Während wir nur bei einem Patienten eine extreme Gewichtszunahme - 30 kg - beobachteten, tendierten 14,3% der Patienten eher zu einer Gewichtsabnahme.

WHIPPLE (75) beschreibt in seiner Trias die Merkmale des Hyperinsulinismus folgendermaßen:

1. Die charakteristischen hypoglykämischen Anfälle treten während des Fastens auf. Besonders morgens, nachmittags, 1 - 3 Stunden nach einer kohlehydratreichen Mahlzeit, sowie in Streßsituationen.
2. Der Blutzuckerspiegel liegt während der Krise unter 50.mg%.
3. Die Symptomatik bessert sich nach Glukosezufuhr schlagartig.

Die typischen Symptome bei Hyperinsulinismus werden in Abb. 28 wiedergegeben. Unsere Ergebnisse stimmen überwiegend mit denen anderer Autoren überein (24, 50).

Eine wesentliche Verschlimmerung der Symptomatik beobachteten wir bei einer Patientin, die während des Krankheitsverlaufs durch Gravidität in eine Streßsituation versetzt wurde. Eine Interruptio war bei dieser Patientin indiziert.

Abbildung 28:

Häufigkeit der typischen Symptome
bei Hyperinsulinismus.

.3. Vorbehandlung und Einweisungsdiagnosen

Alle 21 Patienten wurden in anderen Kliniken bzw. Krankenhäusern vorbehandelt. Ein Patient mit malignen und zwei mit benignen Tumoren wurden wegen der cerebralen Symptomatik primär in eine Neurologische Klinik eingewiesen. Erst aufgrund eingehender Untersuchungen wurden diese dann mit der richtigen Verdachtsdiagnose in die chirurgische Klinik überwiesen. Bei einer Patientin war das neurologisch-psychiatrische Verdachtsmoment allerdings als Zusatzbefund berechtigt; sie war als psychopathisch, rauschgiftsüchtig, asozial und mit einem Suizidversuch vorbelastet bekannt. Es ist allerdings nicht auszuschließen, daß diese psychiatrisch-neurologische Anamnese und Symptomatik auf einem schon lange bestehenden, subklinisch verlaufenen Hyperinsulinismus basierte.

Bei insgesamt 7 Patienten (33,3%) war primär ein neurologisches Grundleiden diskutiert worden, ohne allerdings die Patienten in eine neurologische Abteilung einzuweisen. NEUNDÖRFER spricht davon, daß die Hälfte aller Hyperinsulinismuspatienten zunächst unter Fehldiagnosen wie Epilepsie, Psychose, Tetanie, Hirntumor, Hysterie oder Trunkenheit behandelt wurden (53).

Nach Ausschluß des psychiatrisch-neurologischen Verdachts waren die Einweisungsdiagnosen bei unseren Patienten in Richtung Hyperinsulinismus durchwegs richtig:
20 mal wurde ein Inselzelladenom und
1 mal wurde ein Inselzellkarzinom
als Einweisungsgrund angegeben.
Die Enddiagnosen lauteten:
17 mal Insulinom und
4 mal Inselzellkarzinom.

Bei den benignen Insulinomen waren somit 100% der Verdachtsdiagnosen richtig, bei Inselzellkarzinom wurde in 75% fälschlicherweise die gutartige Form angenommen.
Die als richtig erwiesene Verdachtsdiagnose 'Karzinom' wurde aufgrund der abnormen Hyperinsulinismus-Symptomatik mit rapider Gewichtsabnahme, Erbrechen und hellen, übelriechenden Stühlen gestellt.

Somit wurde letztlich bei allen Patienten die Verdachtsdiagnose - insulinproduzierender Tumor - bestätigt.

Bei den Patienten mit Inselzellkarzinomen waren keine Voroperationen bekannt. 3 Patienten mit Inselzelladenomen waren schon vorher wegen derselben Symptomatik operiert worden; es handelte sich bei der jetzigen Erkrankung also um Rezidive. Folgende Voroperationen wurden durchgeführt:

1 Enukleiation 13 Jahre vor der jetzigen Erkrankung auswärts
1 Enukleiation 4 Jahre vor der jetzigen Erkrankung auswärts
1 Enukleiation 1/2 Jahr vor der jetzigen Erkrankung im Hause.

Bei den bereits erwähnten beiden Fällen von endokriner Polyadenomatose wurde
1 mal eine Epithelkörperchenentfernung und
1 mal eine Hypophysektomie bei Akromegalie
durchgeführt.

4.4. Diagnostik

Eine Diagnose läßt sich wegen der neurologischen Symptome nicht immer sofort stellen, weshalb viele Patienten zuerst einer neurologischen oder psychiatrischen Behandlung zugeführt werden. Die Zeit vom ersten Auftreten der Symptome bis zur endgültigen Diagnosestellung schwankt zwischen 4 Monaten und 20 Jahren (39, 53).

Anamnestisch fand sich in unserem Krankengut neben dem typischen postprandialen Rhythmus der Anfälle und den allgemein bekannten Symptomen der Hypoglykämie bei einer Patientin eine frühere Pankreatitis.

4.4.1 Labordiagnostik

Die Labordiagnostik spielt bei der Erkennung des Hyperinsulinismus die bedeutende Rolle. Hierbei haben die speziellen Untersuchungen des Zuckerstoffwechsels den Vorrang.

Neben laufender Kontrolle des Nüchternblutzuckers, der Tagesprofile und der Serumglukose während des Anfalles finden auch die orale Glukosebelastung, der i.v.Tolbutamid-Test, der Hungerversuch und der L-Leucin-Belastungstest Anwendung. Der Hungerversuch sowie der i.v.Tolbutamid-Test sollten allerdings wegen der Gefahr des provozierten Anfalls nur unter klinischen Bedingungen bei liegender Infusion durchgeführt werden.

Weitere Provokationsmöglichkeiten können mit Glucagon, Adrenalin, Sekretin und Pankreozymin durchgeführt werden.

Der Insulin-Belastungstest zeigt in der Mehrzahl der Fälle eine erhöhte Insulinempfindlichkeit (50).
Schließlich ist es noch möglich, auf radioimmunologischer Basis den Plasma-Insulinspiegel direkt zu bestimmen, der durchschnittlich bei 50% der Insulinpatienten erhöht ist.

Trotz aller labortechnisch ausgereiften und aussagekräftigen Untersuchungsmethoden muß aber dennoch betont werden, daß einfache Funktionsprüfungen, wie langfristige Nüchternblutzuckerbestimmungen und Hungerversuch für die Diagnose entscheidend sind.

Wir fanden bei allen Patienten eine klinisch-chemisch erwiesene Hypoglykämie. Einmal wurde ein Hungerversuch durchgeführt, und auch prompt ein Anfall provoziert. Sonstige auffällige Laborwerte zeigt Abb. 29. Auffällig war, daß bei 14% der Patienten eine leichte Anämie festgestellt wurde und in fast 10% die Serumamylase erhöht war. Der bei 1 Patienten auffällig erniedrigte Calciumspiegel resultierte aus der vorangegangenen Epithelkörperchenentfernung bei Polyadenomatose.

4.4.2 Röntgen

Wie überhaupt das Pankreasgewebe, so stellen sich auch gut- und bösartige Inselzelltumoren auf dem Röntgenbild nicht direkt dar. Auch die indirekte Röntgendiagnostik mittels

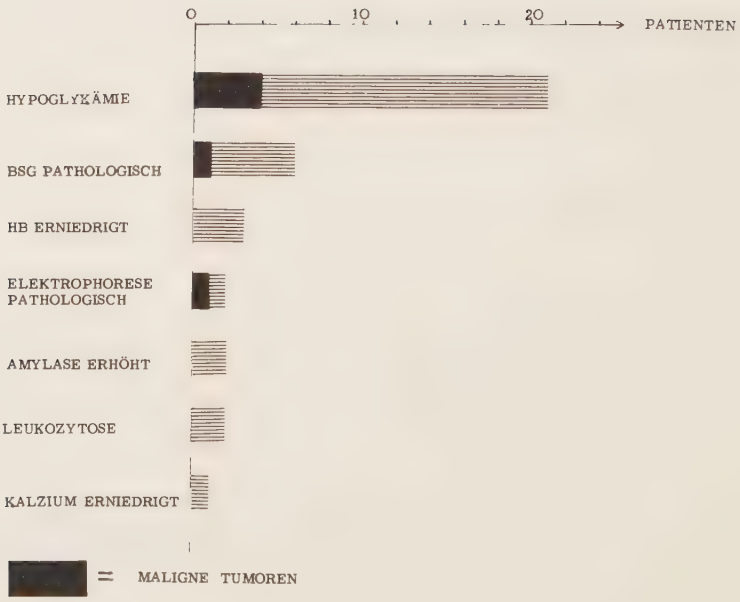


Abbildung 29:

Häufigkeit der typischen Laborbefunde bei Hyperinsulinismus unter Berücksichtigung der malignen Tumoren.
Näheres siehe Text.

Magen-Darm-Passage oder hypotoner Duodenographie, die bei exokrinen Pankreaskarzinomen öfters Verdrängungserscheinungen zeigen, ist hier nur bei extrem großen Tumoren zu verwerten. Bei unseren Patienten war es nur einmal möglich, ein extrem großes Insulinom mit Hilfe der Magen-Darm-Passage an Verdrängungserscheinungen am Magen und einer Erweiterung des Duodenal-C zu lokalisieren. Ähnliche unbefriedigende Ergebnisse bringt die Cholangiographie.

.4.3. Szintigraphie

KÜHNAU und PFEIFFER sowie MEYER-BURG propagierten schon Anfang der Siebzigerjahre, daß die Methode mit ^{75}Se markiertem Methonin nur sehr selten ein befriedigendes Ergebnis liefert (24).

In unserer Klinik wurde die Szintigraphie bei Hyperinsulinismus insgesamt 5 mal durchgeführt, also bei 23,8% der Patienten. In 80% versagte das Szintigramm völlig, in den restlichen 20% zeigte es Lebermetastasen, wo intraoperativ und histologisch keine festgestellt werden konnten. Als diagnostische Methode bei Hyperinsulinismus ist die Pankreasszintigraphie hiermit als wertlos abzulehnen, solange nicht ein neueres, verbessertes Verfahren positivere Ergebnisse erbringt.

.4.4 Selektive Angiographie

Diese, auch Coeliacographie genannte selektive Darstellung der Arteria coeliaca und mesenterica superior ergibt meist eine exakte Herddarstellung durch die starke Vaskularisation der Tumoren. Sie heben sich in der frühen kapillären und der Parenchymphase als rundliche, gut begrenzte Kontrastmittelansammlungen von der Umgebung ab. Bei größeren Tumoren sieht man Verdrängungserscheinungen von Gefäßen,

bei malignen Tumoren Kaliberschwankungen und Gefäßabbrüche durch infiltratives Wachstum (2, 54).
Ein Insulinom muß aber mindestens 1 cm groß sein, damit es angiographisch erfaßt werden kann. F. WANGER behauptet in seinen Ausführungen zwar, daß nur etwa 20% der Insulinome angiographisch dargestellt werden können; dem müssen wir aber unsere wesentlich besseren Ergebnisse entgegenhalten. Von 21 Patienten wurde bei 8 eine Coeliacographie durchgeführt, also in 38,1%.

1 Versuch mißlang = 12,5%
1 mal war kein Befund zu eruieren = 12,5%
6 mal war der Befund eindeutig positiv und der Tumor konnte identifiziert und lokalisiert werden = 75,0%.

Die Ursache für das Mißlingen der Untersuchungsmethode dürfte auch in der unterschiedlich ausgereiften Angiographietechnik sowie in der Erfahrung des Untersuchenden liegen. Wir können somit in 3/4 der durchgeführten Angiographien einen Erfolg nachweisen, was als relativ gutes Resultat zu werten ist.

Unterscheidet man Tumoren nach Dignität, so war die praeoperative Diagnostik bei den benignen Inselzelltumoren durchwegs sehr gut. Eine genaue Anamnese mit den typischen klinischen Symptomen gestattet in vielen Fällen eine sofortige Verdachtsdiagnose, bestätigt in praktisch 100% durch Laborwerte und selektive Angiographie. Vielfach konnten Lokalisatio und Ausmaß des oder der Tumoren praeoperativ festgestellt werden, was für die chirurgische Therapie besonders bedeutungsvoll ist. Man konnte wesentlich öfters als beim Pankreaskarzinom bereits vor der Eröffnung des Abdomens die Art und das Ausmaß des Eingriffes festlegen.

Bei malignen Tumoren ist die Diagnostik in Richtung Hyperinsulinismus durch die typische Klinik und das Labor gut. Speziell bei der Differenzierung 'maligne' und 'benigne' treten aber praeoperativ enorme Schwierigkeiten auf. Es war nur 1 mal möglich, aufgrund von atypischem Krankheitsverlauf mit Erbrechen, Gewichtsabnahme, acholischen Stühlen,

hoher BSG sowie typischer Karzinom-Elektrophorese, praeoperativ einen fundierten Verdacht auf Malignität auszusprechen.
Hilfreich in der Diagnostik der malignen Inselzelltumoren ist die Coeliacographie, da mit ihrer Hilfe Metastasen festgestellt werden können.
Über die Möglichkeiten der Computertomographie sowie der Sonographie wurde bereits im Abschnitt der exokrinen Pankreaskarzinome ausführlich gesprochen. Die dort angeführte Beurteilung dieser diagnostischen Methoden gilt auch für endokrine Pankreastumoren. In dem hier diskutierten Krankengut war die Computertomographie und die Sonographie nicht eingesetzt worden.

.5. Operationen

Die Therapie der Wahl bei jeder Art von organischem Hyperinsulinismus ist das chirurgische Vorgehen mit Entfernung des hormonproduzierenden Tumors. Je nach Ausmaß und Lokalisation sowie Dignität des Tumors wurden die entsprechenden Operationsmöglichkeiten angewandt. Es handelte sich durchwegs um kurative Eingriffe, rein palliative wurden auch bei Karzinomen nicht durchgeführt (6).

Als operative Maßnahmen bieten sich an:
1. Enukleation der Tumoren
2. Pankreasteilresektion von distal
3. totale Pankreatektomie
4. Duodenopankreatektomie.

Praeoperativ empfiehlt sich immer ein Glukosedauertropf, um der bei der Operation auftretenden Streßsituation gewachsen zu sein und um intraoperativer Insulinausschüttung bei Palpation entgegenzutreten.
Intraoperativ sollte man stets zuerst ektopische Tumoren ausschließen und erst dann das Pankreas freilegen, gründlich palpieren und inspizieren. Oberflächlich gelegene Tumoren werden oft schon durch ihre auffallende Farbe

gegenüber dem gesunden Gewebe erkannt. Tiefer gelegene Tumoren können sich jedoch selbst der direkten Palpation entziehen (71).

4.5.1. Eine Enukleation sollte immer dann angestrebt werden, wenn der Tumor an der Pankreasoberfläche sitzt und sein Durchmesser mindestens 0,5 cm und nicht mehr als 5 cm beträgt.
Nach WANGER trifft dies auf 88% der Insulinome zu. Auch bei Pankreaskopftumoren ist dieser kleinere Eingriff wegen des geringeren Operationsrisikos der Duodenopankreatektomie vorzuziehen. Während der Operation sollte stets ein Schnellschnitt angefertigt werden, um ein Karzinom nicht zu übersehen. Ebenfalls sollte das Pankreasgangssystem nicht eröffnet werden (24, 42, 58).

4.5.2. Eine Teilresektion von distal ist dann indiziert, wenn der Tumor tief im Parenchym sitzt, wenn er größer als 5 cm ist, ein Enukleationsversuch zu einer Gangverletzung führen könnte, wenn Karzinomverdacht besteht oder der Tumor im Pankreasschwanz sitzt. Man sollte aber immer nur so viel Parenchym entfernen wie unbedingt nötig ist, selbst wenn histologisch ein Karzinom gesichert ist. Günstig wirkt sich die Teilresektion auch dann aus, wenn Verdacht auf multiple Adenome besteht, womit nach HOWARD in 12% der Fälle gerechnet werden muß (35).
Eine Variante der Teilresektion ist die 'blinde Resektion von links'. Sie kommt vor allem dann zur Anwendung, wenn man trotz gründlicher Palpation bei gesichertem Hyperinsulinismus keinen Tumor eruieren kann. Es besteht hierbei Verdacht auf ein kleines okkultes Adenom oder eine B-Zell-Hyperplasie. Nach PEIPER werden dann durch die blinde Resektion rd. 80% der Adenome erfaßt, LAROCHE, MENGOLI und LE QUESNE sprechen von 50 - 55% (42, 49). Die blinde Resektion kann bei der Entdeckung und Enukleation des Tumors jederzeit abgebrochen oder auf eine 2/3-Resektion ausgedehnt werden (41, 42). WANGER rät von der blinden Resektion ab, weil nach einer solchen Operation bei Erfolglosigkeit der Hyper-

insulinismus nur noch durch die Duodenopankreatektomie beseitigt werden kann.

.5.3. Die totale Pankreatektomie sowie die Duodenopankreatektomie kommen als ultima ratio wegen der hohen Letalitätsrate nur bei gesicherter diffuser Inselzellhyperplasie, nach Teilresektion, fortbestehenden Hypoglykämien oder fortgeschrittenem Karzinom in Betracht (76). Karzinome werden allerdings meist durch eine Exstirpation des Tumors und größtmöglicher Metastasenreduzierung therapiert. Bei der totalen Pankreatektomie ist eine postoperative komplette endokrine und exokrine Substitutionstherapie selbstverständlich.

.6. Kasuistik

1. Totale Pankreatektomie

Dieser Eingriff wurde bei einem Patienten durchgeführt (= 4,8%).

Komplikationen:
Es ergaben sich postoperativ keine Komplikationen.

Bei dem Patienten wurde bereits 4 Jahre zuvor eine Adenomenukleation vorgenommen. Nach anfänglicher Beschwerdefreiheit stellte sich ein Rezidiv ein, das erneut operativ angegangen werden mußte. Intraoperativ konnte kein neues Adenom festgestellt werden, so daß man sich in Annahme einer Hyperplasie zur Totalresektion entschloß, die den Patienten endgültig beschwerdefrei machte.

2. Subtotale Pankreatektomie

Dieser Eingriff wurde 10 mal durchgeführt (= 47,6%);
im einzelnen:

Pankreasschwanzresektionen:	5 =	50% der Teilresektionen bzw. 23,8% der Gesamteingriffe
3/4-Resektionen:	4 =	40% der Teilresektionen bzw. 19% der Gesamteingriffe
3/5-Resektionen:	1 =	10% der Teilresektionen bzw. 4,8% der Gesamteingriffe.

Bei Pankreasschwanzresektion aufgrund eines Inselzellkarzinoms wurde zugleich die Enukleation von Lebermetastasen vorgenommen.
Ein Patient wurde ein halbes Jahr vor der jetzigen Operation 2/3-pankreatektomiert, wobei ein Adenom entfernt werden konnte.
Postoperativ kam er erneut zu hypoglykämischen Anfällen, und erst bei der Relaparotomie gelang es, mittels einer 4/5 Resektion den Patienten beschwerdefrei zu machen.
Es fand sich ein weiteres Adenom im resezierten Anteil sowie in der Nähe des Duodenums ein ektopisches Adenom.

Komplikationen:

Keine postoperativen Komplikationen:	7 mal = 70%
Pankreatitis	1 mal = 10%
Pneumonie und Bauchdeckenabszeß	1 mal = 10%
Pankreasabszeß	1 mal = 10%.

Der Pankreasabszeß führte zur erneuten stationären Aufnahme und durch eine Relaparotomie (Sequestrotomie) behoben.

3. Enukleation des Tumors

Dieser Eingriff wurde 10 mal durchgeführt (= 47,6%).
Zusätzlich wurde einmal eine Pankreas-Jejunum-Anastomose angelegt.

Komplikationen:

Keine postoperativen Komplikationen	5 mal = 50%
Pankreasfistel	2 mal = 20%
Pankreatitis	2 mal = 20%
Anastomosenblutung	1 mal = 10%.

Eine der beiden Pankreasfisteln heilte spontan ab, die zweite mußte operativ versorgt werden. Bei der Pankreojejunostomie kam es postoperativ an der Anastomosenstelle zu einer arteriellen Blutung, die zum Schock führte, so daß relaparotomiert und die Blutung gestillt werden mußte.
Bei 5 von den 21 Patienten mit Inselzelltumoren fand sich eine vergrößerte, gestaute Milz, die entfernt werden mußte. Vonseiten der Splenektomien ergaben sich postoperativ keine Komplikationen.

Abb.30 zeigt eine Zusammenfassung der operativen Eingriffe bei Hyperinsulinismus mit Berücksichtigung der malignen Tumoren.

4.7. Komplikationen

Oft tritt unmittelbar nach Entfernung eines Inselzelltumors eine passagere Hyperglykämie auf, was sich nach Einpendeln des kybernetischen Gleichgewichts innerhalb von 2 - 5 Tagen normalisiert. BREIDAHL beobachtete dies bei 36% seiner Patienten nach Tumorenukleation und bei 58% nach 2/3-Resektion (24). Diese postoperativ veränderte Stoffwechsellage kann mit Altinsulin gut beherrscht werden, bis sie sich wieder von selbst normalisiert.
Nach totaler Pankreatektomie tritt natürlich ein behandlungsbedürftiger Diabetes mellitus sowie eine exkretorische totale Pankreasinsuffizienz auf. Durch entsprechende Substitutionstherapie sind jedoch beide Krankheitsbilder gut zu beherrschen. Ansonsten treten die üblichen postoperativen Komplikationen wie Pneumonie, Bauchdeckenabszeß, Anastomosenblutung usw. auf.

Im besonderen kann sich eine Pankreatitis, die nach den üblichen internistischen Gesichtspunkten behandelt wird, einstellen; Pankreasfisteln heilen in 80% spontan ab. Persistierende Pankreasfisteln können nach Freipräparation mit einem ausgeschalteten Dünndarmsegment anastomosiert werden, oder es wird eine pancreaticojejunale Anastomose angelegt.
Kein Patient ist an postoperativen Komplikationen verstorben.

Erfreulicherweise traten auch bei der einzigen totalen Pankreatektomie postoperativ keine Komplikationen auf. Nach unseren Ergebnissen sind Tumorenukleationen häufiger mit Komplikationen und damit Relaparotomien behaftet als Pankreasteilresektionen, da wegen des multinukleären Auftretens der Adenome oft nicht alle total entfernt werden können.

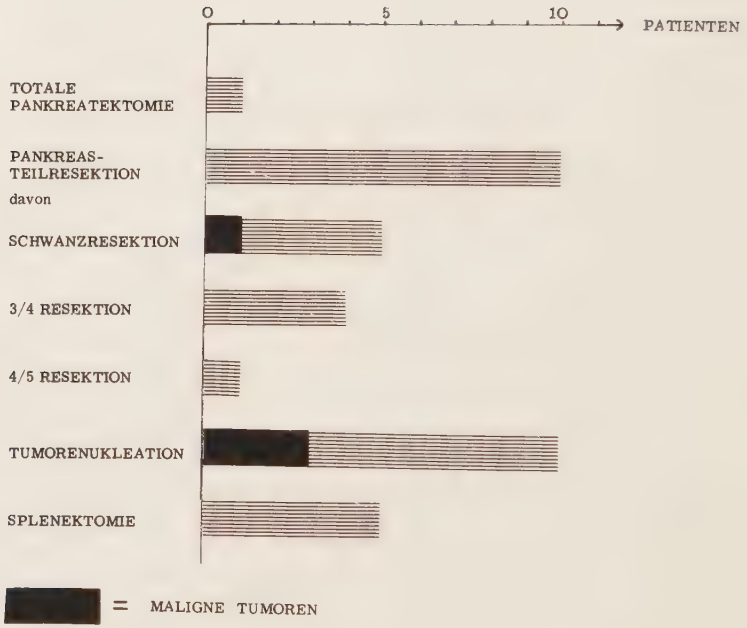


Abbildung 30:

Durchgeführte operative Eingriffe bei Patienten mit Hyperinsulinismus benigner sowie maligner Genese.

Die Pankreasteilresektionen werden zusätzlich in Schwanzresektion - 3/4-Resektion - 4/5-Resektion aufgegliedert.

Die zusätzlich durchgeführten Splenektomien beziehen sich auf die Gesamtzahl der durchgeführten Eingriffe.

4.8. Ergebnisse

Von unseren Patienten mit Inselzellkarzinom verspürte einer eine deutliche subjektive Besserung der Beschwerden, einer eine Verschlechterung.

Wesentlich besser ist das Ergebnis bei den benignen Tumoren: 15 Patienten (= 88,2%) konnten als geheilt entlassen werden, bei 2 Patienten (= 11,8%) kam es postoperativ zu weiteren Anfällen. Auch hier ist kein Todesfall bekannt.

Von den beiden Patienten mit weiteren Anfällen wurde der eine ein halbes Jahr später relaparotomiert (4/5-Resektion) und konnte anschließend als geheilt entlassen werden. Der andere Patient lehnte eine weitere Operation ab. Er wurde bereits 13 Jahre vor dem jetzigen Eingriff erstmals wegen Hyperinsulinismus operiert (Tumorenukleation). Es kam zur Ausbildung eines Rezidivs mit einer zweiten operativen Behandelung (Teilresektion), wonach aufgrund eines postoperativen Pankreasabszesses eine erneute Aufnahme und Relaparotomie notwendig wurde.

Abb. 32 zeigt zusammenfassend die Ergebnisse nach operativen Eingriffen bei Hyperinsulinismus.

Die Prognose des operativ behandelten Hyperinsulinismus ist gut. LAROCHE berichtet von 80% Heilungen an der Mayo-Klinik, 4,5% der Patienten verstarben postoperativ, bei 15% blieb die Symptomatik bestehen bzw. traten Rezidive auf. Metastasierende Inselzellkarzinome haben natürlich eine infauste Prognose; allerdings läßt eine Entfernung des Tumors und der Metastasen oft eine längere Remission erwarten (42).

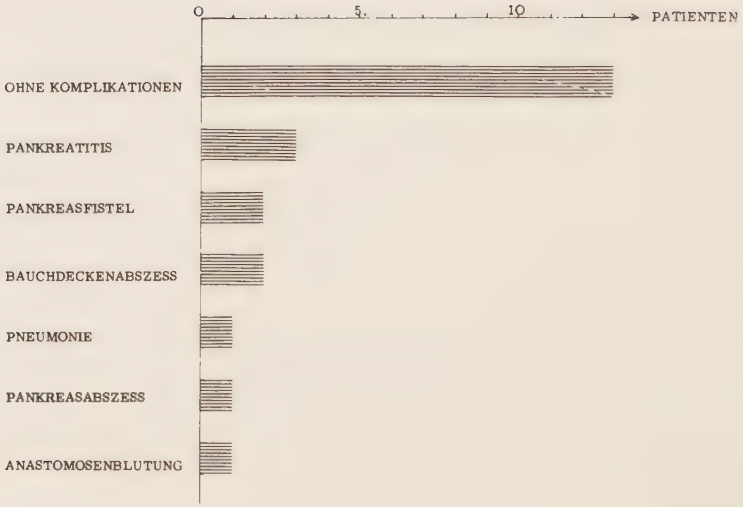


Abbildung 31:

Zusammenstellung der postoperativen Komplikationen nach Eingriffen bei Hyperinsulinismus.

Meistens traten Komplikationen kombiniert auf.

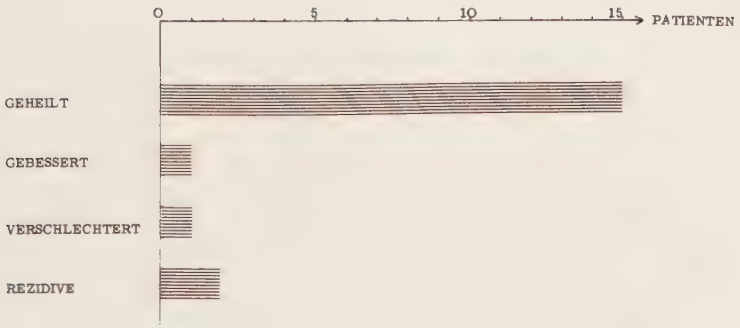


Abbildung 32:

Postoperative Ergebnisse nach Eingriffen bei Hyperinsulinismus.
Näheres siehe Text.

Bei 2 Patienten ist kein postoperatives Ergebnis bekannt.

5. ZOLLINGER-ELLISON-SYNDROM (ZES)

5.1 Problematik

Seitdem 1955 ZOLLINGER und ELLISON zwei Fälle von Syntropie nicht-Insulin-produzierender Adenome und therapieresistenter Ulcera beschrieben hatten (3), sind in der Zwischenzeit tausende von Patienten mit dieser Symptomatik bekanntgeworden. Das Zollinger-Ellison-Syndrom soll angeblich an Zahl die Insulinome bei Hyperinsulinismus übertreffen (3).

Dem Zollinger-Ellison-Syndrom liegt ein Gastrin produzierender Tumor (Gastrinom) zugrunde, daher besteht eine Hyperacidität des Magens. Die Folgen sind Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni et jejuni, Blutungen und Perforation. Daß es sich hierbei um kausal Zusammenhänge und nicht um Zufälle handelt, beweist die Tatsache, daß die Beschwerden nach Entfernung der Tumoren schlagartig verschwanden.

Nach Zollinger, Ellison und Wilson waren 61% dieser Tumoren maligne, in 44% waren bereits Metastasen vorhanden. 29% waren gutartig, bei 10% fand sich eine Inselzellhyperplasie (11, 77). ARNOLD behauptet, daß die Anzahl der malignen Tumoren noch größer ist, aber eine Hyperplasie nie Ursache des Zollinger-Ellison-Syndroms, sondern nur Begleiterscheinung eines noch nicht entdeckten Tumors ist (3).

Bei labortechnisch gesicherter Hypergastrinämie ist die einzige Therapiemöglichkeit die totale Gastrektomie und, wenn möglich, die operative Entfernung des Tumors. Es sind auch bei malignen Tumoren schon Heilungen beobachtet worden, obwohl bereits Metastasen vorhanden waren. ENDERLIN spricht von einer 'Austrocknung' der Metastasen (22).

Häufigste Todesursache sind Komplikationen vonseiten der Ulcera: Peritonitis, Perforation und Blutung. Metastasierung und Kachexie sind als Todesursache seltener.

Es sei an dieser Stelle noch erwähnt, daß manche Autoren das Zollinger-Ellison-Syndrom als eine monosymptomatische endokrine Polyadenomatose deuten. Man achte deshalb bei verdächtigen Patienten auch auf Veränderungen anderer endokriner Drüsen.

5.2. Pathophysiologie

Das pathophysiologische Prinzip beruht auf einer erhöhten Gastrinproduktion in Adenomen, Karzinomen oder Hyperplasien der Pankreasinseln. Dieses Gastrin ist in seiner Aminosäuresenquenz identisch mit dem Gastrin des Antrums. Es stimuliert die Säureproduktion in den Belegzellen des Magens, hat aber rückwirkend auch Einfluß auf Pankreas, Gallenblase, Leber und Motilität des Gastrointestinaltraktes.
Normalerweise schützt eine Reihe von Rückkoppelungsvorgängen Magen und Duodenum vor Selbstandauung durch Säure und Pepsin. Bei der beschriebenen Hypersekretion steigt die basale Salzsäureproduktion meist auf über 15 mval/h an, wobei auch die Sekretionsmenge mit 100 - 150 ml/h deutlich erhöht ist. Eine Folge dieses pathologisch erhöhten Gastrinspiegels ist die Hyperplasie der Corpusschleimhaut mit einer Vermehrung der Belegzellen.
Trotz einer reflektorischen Hypersekretion von alkalischem Pankreassaft beim Eintritt von entsprechenden Mengen sauren bzw. übersauren Mageninhalts in das Duodenum (siehe auch Abb. 2) bleibt der Dünndarminhalt immer noch hochacid, was unweigerlich zur Bildung von Duodenal- bzw. Jejunalulcera führen muß. Ulcera des distalen Oesophagus sind ebenfalls möglich (21). Eine weitere Folge der erhöhten Magensäuresekretion sind massive Diarrhöen, die nach Absaugung des Magensaftes oder totaler Gastrektomie verschwinden. Folge der Diarrhöen ist wiederum die Hypokaliämie, die ihrerseits zu den entsprechenden Symptomen führen kann (siehe auch VERNER-MORRISON-SYNDROM). Weiterhin werden Steatorrhöen

infolge Inaktivierung der Pankreaslipase sowie eine Vitamin-B_{12}-Malabsorption beobachtet.
In unserem Patientengut fand sich sowohl ein benigner als auch ein maligner Tumor bei ZES. Bei ersterem handelte es sich um eine Zellhyperplasie sowie eine glanduläre Hyperplasie der Corpusschleimhaut. Bei diesem Patienten wurde das Zollinger-Ellison-Syndrom auch elektronenoptisch eindeutig als solches identifiziert. Bei dem malignen Befund handelte es sich patho-histologisch um multiple Inselzellkarzinome, die bereits in die Magenwand penetriert waren.
Allgemein sei zur Histologie gesagt, daß es bis heute noch nicht gelungen ist, eindeutig eine Zellgruppe als Hauptkomponente des ulcerogenen Zollinger-Ellison-Adenoms zu identifizieren. Die Annahme, D-Zellen dafür verantwortlich machen zu können, wurde 1974 von CREUTZFELD widerlegt. Er konnte weder immunhistologische nach ultrastrukturelle Ähnlichkeiten zwischen Gastrinomen und normalen insulären D-Zellen feststellen (17). Man vermutet heute, daß sich die Gastrinom-Zellen (G-Zellen) von unreifen, pluripotenten Stammzellen des ductulären und nicht des insulinären Systems ableiten, die ein dem antralen Gastrin identisches Polypeptid produzieren. Dieses stimuliert die Salzsäureproduktion des Magens 30 - 45 mal stärker als die Extrakte aus der Antrumschleimhaut. FORELL beschreibt den Wirkungsmechanismus des Zollinger-Ellison-Syndroms als die pathologische Übertreibung eines physiologischen Prozesses. Man könnte sich einen physiologischen Zollinger-Ellison-Mechanismus über die Gastrinstimulation durch Zellgruppen des Pankreas als Gegenregulation zum Sekretinmechanismus vorstellen. Hieraus ergibt sich ein Regelkreis, der beim Zollinger-Ellison-Syndrom entgleist. Das entsprechende Adenom oder Karzinom wirkt dabei in dem normalen Regelkreis als Störgröße.

Fassen wir also die Zollinger-Ellison-Adenome mit ihrer ulcerogenen Wirkung als einen pathologischen Exzess eines physiologischen Mechanismus auf, der möglicherweise lokali-

siert ist in den Zellen des insulären Organs (4).
Eine für den Chirurgen sehr wichtige Tatsache ist, daß bei 30% der Patienten multiple Tumoren vorliegen (22). Eine bevorzugte Lokalisation der Tumoren innerhalb des Pankreas ist beim Gastrinom noch nicht nachgewiesen, wenngleich man von einer gewissen Häufung im Pankreaskörper bzw. -schwanz spricht. Auf die Möglichkeit der ektopisch gelegenen Tumoren sei hier, wie schon bei den Insulinomen, nochmals besonders hingewiesen.

Histologisch findet man solitäre oder multiple Adenome verschiedener Größe, teils mit deutlich karzinoidem Wachstum. Kleine Adenome sind meist von einer Kapsel umgeben, größere von bindegewebigen Hüllen. Man beobachtet häufig in tumorfreien Regionen der Drüse Inselhyperplasien, was zur intraoperativen Identifizierung bei Schnellschnittuntersuchung genutzt werden kann. Bei 15% ihrer Patienten fanden HOWARD und JORDAN eine chronische Pankreatitis als Nebenbefund (36).

Elektronenoptisch läßt sich die G-Zelle im Zollinger-Ellison-Tumor gut charakterisieren; dennoch ist die eindeutige Klassifizierung häufig nicht möglich.

5.3. Vorkommen und Verlauf

Das Zollinger-Ellison-Syndrom tritt ohne geschlechtsgebundene Häufung vor allem zwischen dem 2. und 5.Lebensjahrzehnt auf. Unsere Patienten waren 52 bzw. 38 Jahre alt. Nach ENDERLIN sind 80% der Patienten länger als 1 Jahr, 25% länger als 5 Jahre und 8% länger als 10 Jahre erkrankt, bevor sie erstmals chirurgisch behandelt werden (22).
Unser Patient mit dem malignen Tumor klagte seit einem guten Jahr über Beschwerden; bei dem anderen Patienten (benigner Tumor) läßt sich die Anamnese fast 20 Jahre zurückverfolgen. Seit dem 17.Lebensjahr klagte dieser Mann über hartnäckiges Sodbrennen und saures Aufstoßen.

5.4. Symptomatik, Diagnose, Differentialdiagnose

Das Zollinger-Ellison-Syndrom wird nach ZOLLINGER und McPHERSON durch folgende Trias charakterisiert (77):

1. Exzessive Magenhypersekretion; 2. rebellische, rezidivierende Ulcera in Verbindung mit einem 3. Gastrin-produzierenden Tumor.

Das wichtigste klinische Merkmal ist das peptische Ulcus. Es zeichnet sich besonders aus durch

1. atypische Lage im unteren Duodenum, oberen Jejunum oder distalem Oesophagus;
2. multiples Auftreten;
3. absolute Therapieresistenz bei konservativen internistischen Maßnahmen;
4. Ulcusrezidiv nach scheinbar adäquater Resektionstherapie.

Folgen der Ulcera bzw. im fortgeschrittenen Stadium typische Symptome sind Perforation (akutes Abdomen) sowie Blutungen mit Melaena und Hämatemesis. Diarrhöen können schon lange vor dem klinisch manifesten Ulcus auftreten. Interessant ist hingegen, daß in ca. 7% beim ZES klinisch kein Ulcus nachzuweisen ist. Die Diagnose wird hier ausschließlich aufgrund der Hypersekretion des Magens, der Hypergastrinämie oder eines Tumors im Pankreasbereich gestellt (24).
Ob es sich hierbei um sog. 'ulcusresistente Patienten', ein frühes Krankheitsstadium oder um eine Kombination beider Möglichkeiten handelt, ist noch nicht geklärt.

Die Vielfalt der Symptome zeigt, daß das Bild des Zollinger-Ellison-Syndroms aufgrund der Pathophysiologie sehr bunt sein kann und somit die Diagnose erheblich erschwert.

5.4.1. Labor

Sehr aussagekräftig und relativ einfach durchführbar ist die Magensekretionsanalyse mit Bestimmung der Basalsekretion. Nach AOYAGI und SUMMERSKILL ist ein ulcerogener Tumor weitgehend gesichert, wenn die Basalsekretion 15 mval/h über-

steigt (70). Beim magenresezierten Patienten liegt der Grenzwert um 5 mval/h. RUPPERT und MARKS schlagen zur Diagnose des Zollinger-Ellison-Syndroms auch das Verhältnis von basaler und stimulierter Säurekonzentration bzw. -sekretion vor. Ein Wert von über 0,6 soll beweisend sein für ein Zollinger-Ellison-Syndrom (46).
Es empfiehlt sich, die Magensekretionsanalyse mehrmals zu wiederholen, um evtl. falsche Ergebnisse berichtigen zu können. Besteht bei positiver Magensekretionsanalyse der dringende Verdacht auf Zollinger-Ellison-Syndrom, sollte man eine Serumgastrinbestimmung durchführen.
Die direkte Bestimmung der Serumgastrinaktivität ist zwar möglich, jedoch ist wegen der oft falschen positiven Ergebnisse die Bestimmung durch Radioimmunessay vorzuziehen. Eine entsprechende Erhöhung des Gastrins gilt heute als beweisend für das Vorliegen eines Zollinger-Ellison-Syndroms. Bei beiden Patienten unseres Krankenguts war der Serumgastrinspiegel signifikant erhöht.

Andere ZES-spezifische Laborveränderungen gibt es nicht. Die üblichen Laborparameter sind genauso wie bei anderen Tumoren verändert.

5.4.2. Röntgen

Die Magen-Darm-Passage zeigt bei rd. 75% der Patienten Ulcera. wovon nur etwa 6 - 10% am Magen lokalisiert sind; der Rest ist atypisch gelegen im distalen Duodenum, proximalen Jejunum oder im distalen Oesophagus.
Bei unseren beiden Patienten fanden sich bei der Magen-Darm-Passage ausgeprägte Ulcera.

Größere Pankreastumoren können mit Hilfe der Zöliakographie diagnostiziert werden.

Wegen der Kleinheit der meisten Tumoren bzw. der häufigen kausalen Hyperplasie steht das Ergebnis jedoch in keiner Relation mit den guten diagnostischen Erfolgen bei Insulinomen.

Die Szintigraphie ist aus denselben Gründen bisweilen gänzlich abzulehnen.

Bei unseren Patienten wurde 1 mal eine Zöliakographie durchgeführt, die den Verdacht auf einen Pankreastumor auch erhärtete.

5.4.3. Computertomographie

Über die Computertomographie wurde bereits in den vorhergehenden Teilen der Arbeit ausführlich referiert. Beim Zollinger-Ellison-Syndrom sind deren Ergebnisse allerdings momentan noch sehr gering, da der Tumor zur Erfassung meist viel zu klein ist.

5.4.4. Sonographie und Pankreasfunktionstest tragen zur speziellen Zollinger-Ellison-Diagnostik nichts Entscheidendes bei.

Die Gastroskopie kann beweisend sein für den anamnestischen und röntgenologischen Ulcusverdacht und, kombiniert mit einer Schleimhautbiopsie, eine typische glanduläre Hyperplasie aufdecken.

Die Duodenoskopie kann zur Auffindung submukös gelegener ektopischer Gastrinome herangezogen werden. Für die ERCP gelten die üblichen Kriterien zur Diagnostik von Pankreastumoren.

Differentialdiagnostisch ist in erster Linie ein peptisches Ulcus anderer Genese mit hoher Basalsekretion sowie - beim nicht-operierten Magen - eine Pylorusstenose infolge rezidivierender Magenulcera auszuschließen. Ebenfalls sollte immer auf eine pluriglanduläre Adenomatose geachtet werden. Bestimmt die Diarrhöe das Krankheitsbild, so ist an eine schwere exokrine Pankreasinsuffizienz, an organische Darmerkrankungen, aber auch an das seltene Verner-Morrison-Syndrom zu denken.

5.5. Therapie

Die einzige sinnvolle Therapie bei Zollinger-Ellison-Syndrom ist der chirurgische Eingriff. Die Möglichkeit der gezielten Exstirpation eines solitären Tumors ist ein Ausnahmefall, da meist eine Hyperplasie oder eine Mikroadenomatose vorliegt. Auch bei einer mehr oder weniger radikalen Teilresektion des Pankreas ist die Gefahr groß, daß Gastrin-produzierendes Gewebe zurückbleibt. Da selbst nach totaler Pankreatektomie immer noch die Möglichkeit ektopisch gelegener Tumoren besteht, die das Krankheitsbild aufrechterhalten, ist beim Schweregrad des Eingriffes und der damit verbundenen Komplikationsrate eine derartige alleinige Therapie abzulehnen.

Man muß weiterhin damit rechnen, daß bei 60% der Patienten zum Zeitpunkt der Operation die Tumoren bereits maligne entartet sind und 44% davon schon Metastasen gesetzt haben. Als Therapie der Wahl bietet sich somit nur die Entfernung des Erfolgsorgans - die totale Gastrektomie - an. Eine subtotale Resektion ist abzulehnen, da schon das Zurückbleiben eines winzigen Restes von säureproduzierender Schleimhaut ein erneutes Aufflackern von Ulcera zur Folge haben kann.
Die Mitresektion von Pankreasgewebe ist somit nur als Versuch einer kausalen Therapie zu werten.
Die totale Gastrektomie ist auch bei histologisch gesicherten Karzinomen des Pankreas Bei Zollinger-Ellison-Syndrom indiziert, da die Überlebenszeit der Patienten wesentlich verlängert wird (22, 24).
Eine Rückbildung des Primärtumors sowie der Metastasen nach totaler Gastrektomie wurde schon beobachtet (26).
Selbst bei weiterbestehendem Grundleiden ist die totale Gastrektomie gerechtfertigt, da nichtoperierte Patienten meist an den Folgen der Ulcera und nicht des malignen Tumors sterben.
Bei Tumorsitz im Pankreaskopfbereich propagieren einige Autoren die Duodenopankreatektomie (22). Bei der hohen

Mortalitätsrate dieses Eingriffes und der im Vergleich dazu geringeren Komplikationsrate bei Gastrektomie wird diese Operation bei uns nicht durchgeführt.

Als postoperative Komplikationen kommen hauptsächlich Anastomoseninsuffizienz, Blutungen, Peritonitis, Wundheilungsstörungen usw. in Frage.

5.6. Prognose

Die Prognose des Zollinger-Ellison-Syndroms ist bei rechtzeitiger Erkennung und chirurgischer Therapie ausgesprochen günstig. Unabhängig von der Dignität des Grundleidens ist die Überlebenschance und -zeit beim operierten Patienten größer. Nach einer Weltstatistik von ELLISON und WILSON überlebten 57% der Patienten nach totaler Gastrektomie bis zu 11 Jahren; nur 20% hingegen überlebten die Erkrankung ohne Magenresektion (20).

Todesursachen als Folgen der Ulcera sind meist Perforationen mit Gastrointestinalblutungen oder Peritonitis. Bei exzessiven Diarrhöen kommt es gelegentlich zu letalen Entgleisungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes mit praerenalem Nierenversagen.

Aus unserem Krankengut erholte sich ein Patient relativ gut. Er konnte bei Entlassung bereits leicht verdauliche Nahrung zu sich nehmen und war im übrigen beschwerdefrei.
Der andere Patient verstarb nach wiederholten Operationen und zahlreichen postoperativen Komplikationen.

5.7. Kasuistik

1) 52-jähriger Patient, maligner Tumor.

Anamnese:
Seit 1 Jahr Schmerzen im Oberbauch, Gewichtsabnahme von 9 kg. Trotz Einnahme von Antacida keine Besserung, zuletzt Teer-

stühle. Einlieferung in ein peripheres Krankenhaus, wo mittels Magen-Darm-Passage (MDP) ein Duodenalulcus festgestellt wird.

Voroperation und deren postoperativer Verlauf:
Im selben Haus wird im April 75 eine 2/3-Resektion des Magens nach Hofmeister/Finsterer durchgeführt. Das Ulcus war in die Leber penetriert.
Postoperativ trat eine diffuse Peritonitis bei Nahtdehiszenz auf. Daraufhin Relaparotomie, jedoch keine Besserung des Allgemeinzustandes. 6 Wochen später Erbrechen von Kot und unverdaute Nahrung im Stuhl. Eine erneute MDP erbringt den Nachweis einer gastrocolischen Fistel. Überweisung in unsere Klinik.

Diagnostik
Labor: BSG: 13/33; alk.Phosphatase: 125; K: 2,7 mval/l; Gesamteiweiß 4,78 g%; der Gastrinspiegel im Serum war erhöht. Sämtliche anderen Laborparameter lagen im Normbereich.
MDP: Sturzentleerung, Verdacht auf peptisches Ulcus distal der Anastomose in der abführenden Schlinge. Kein Nachweis einer Fistel.
Gastroskopie: Ausgedehnte Fistel in der abführenden Schlinge durch perforiertes Ulcus jej. pept.

Therapie:
Zunächst wurde versucht, den schlechten Allgemeinzustand der Patientin durch parenterale Ernährung, Eiweißsubstitution und Elektrolytbilanzierung zu bessern. Vor Erhalt des Gastrinspiegels zum Ausschluß eines Zollinger-Ellison-Syndroms (was sich hinterher bestätigte) kam es zu einer massiven Magenblutung, die eine sofortige Operation notwendig machte.

Es wurde durchgeführt:
Trunkuläre Vagotomie, Nachresektion des Magens, Quercolonresektion, Splenektomie, Dünndarmresektion.
Histologie: Inselzellkarzinom, Penetration in die Magenwand.

Verlauf:
Die ohnehin schon geschwächte Patientin erholte sich von diesem massiven Eingriff nicht mehr. Als postoperative Komplikation stellte sich zusätzlich eine Klebsiellenpneumonie ein,

Die Patientin kam nach 34-tägigem Aufenthalt in der Klinik am 4.postoperativen Tag ad exitum.

Enddiagnose:
Zollinger-Ellison-Syndrom bei Inselzellkarzinom.

2) 38-jähriger Patient, benigner Tumor

Anamnese:
Seit dem 17.Lebensjahr Sodbrennen und saures Aufstoßen. Zuletzt Erbrechen, Durchfälle, Appetitlosigkeit, trotzdem Gewichtszunahme.

Diagnostik:
Labor: Gastrinspiegel im Serum: 170 - 400 pg/ml; Magensekretion: Basalsekretion 20 mval/h, Sekretion nach Pentagastrinstimulation 45,5 mval/h; ähnliche Werte bei mehrmaliger Wiederholung des Magensekretionstestes. Die sonstigen Laborparameter lagen im Normbereich.
MDP: Ulcus duodeni.
Endoskopie: 2 frische Ulcera im Bulbus duodeni.
Pankreasfunktionstest: Unauffällig.
Sonographie: Unauffällig.
Zöliakographie: Verdacht auf Pankreastumor.

Therapie:
Bei der Oberbauchrevision konnte im Pankreasschwanzbereich ein Tumor getastet werden, der als Konglomerat bei Zustand nach Pankreatitis gewertet wurde. Es wurde kein Adenom gefunden. Wegen fehlender Blutungs- und Perforationsanamnese wurde von einer totalen Gastrektomie abgesehen.

Es wurde durchgeführt:
Hemipankreatektomie, subtotale Magenresektion, Splenektomie, Gastrojejunostomie, trunkuläre Vagotomie.
Histologie: Inselzellhyperplasie und glanduläre Hyperplasie der Corpusschleimhaut, mit Zollinger-Ellison-Syndrom vereinbar. Elektronenoptisch eindeutig Zollinger-Ellison-Syndrom.

Verlauf:
Am 12.postoperativen Tag kam es zu einer Blutung im Anastomosenbereich, die eine Transfusion erforderlich machte. Im weiteren Verlauf Ausbildung einer Pankreasfistel, die sich spontan rückbildete. Der Serumgastrinspiegel lag postoperativ mit 29 pg/ml im Normbereich. Anscheinend wurde ein Mikroadenom im Schwanzbereich bei der Hemipankreatektomie mitentfernt. Der Patient erholte sich zusehends, konnte bald wieder kleinere leichte Mahlzeiten zu sich nehmen und wurde nach 29 Tagen stationären Aufenthaltes in subjektiv beschwerdefreiem Zustand entlassen.

Enddiagnose:
Chronisch rezidivierende Ulcera bei Zollinger-Ellison-Syndrom.

6. VERNER-MORRISON-SYNDROM (VMS)

6.1. Problematik

Das von VERNER und MORRISON 1958 erstmals beschriebene Krankheitsbild wurde primär für ein symptomarmes Zollinger-Ellison-Syndrom gehalten (72). Man beobachtete einen pankreatischen Inselzelltumor, der weder Insulin-, Gastrin-, Sekretin- noch Glucagon-produzierend war. Somit fehlte dem vermeintlichen Zollinger-Ellison-Syndrom auch die Hypersekretion des Magens. Es ist bis heute nicht gelungen, die Zellart im Pankreas zu identifizieren, die für das Symptombild des VMS verantwortlich ist.
Frauen werden bevorzugt befallen (Verhältnis 3:1), das Durschnittsalter bei Diagnosestellung ist 47 Jahre (24).

Eine pathogenetische Aufklärung ist noch nicht gelungen; allerdings steht fest, daß ein Zusammenhang zwischen Symptomati und pankreatischem Inselzelltumor besteht, da die Symptome bei Entfernung des Tumors verschwinden. Die Tumoren können benigne sowie maligne sein.

Das klinische Bild wird von profus wässerigen Diarrhöen beherrscht. Es kommen extreme Stuhlvolumina von 6 - 8 Litern

vor. Neben der daraus resultierenden Gewichtsabnahme, die zum Begriff der 'pankreatischen Cholera' führte (47), dominieren als Folgeerscheinung vor allem die Elektrolytverluste. Die entstehende Hypokaliämie verursacht neuromuskuläre Symptome mit allgemeiner Adynamie, die in schlaffe Lähmung übergehen kann. Magen-Darm-Atonie, Herzrhythmusstörungen, Hypotonie und Tachycardien sind weitere Folgen. Eine hypokaliämische Nephropathie ist meist ein terminales Zeichen der Erkrankung. Kolikartige Bauchschmerzen, Achylie, Erbrechen und Hautekzeme wurden ebenfalls schon beobachtet.

Die Diagnostik stützt sich in erster Linie auf die klinische Symptomatik sowie pathologisch veränderte Laborparameter. Man findet häufig eine Exsiccose, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypochloämie sowie manchmal eine Hypercalciämie.
Die Möglichkeiten der Tumorsuche im Pankreas sind entsprechend der bereits beschriebenen Krankheitsbilder wegen der Kleinheit der Tumoren begrenzt. Die Diagnostik und entsprechende Therapie sollte erst dann in Richtung Verner-Morrison-Syndrom gelenkt werden, wenn alle anderen differentialdiagnostischen Möglichkeiten einer Diarrhöe ausgeschlossen wurden. Eine Abgrenzung zum Zollinger-Ellison-Syndrom ist relativ leicht durch eine Magensekretionsanalyse sowie eine Serumgastrinbestimmung möglich, da das Verner-Morrison-Syndrom keine gesteigerte, sondern eher eine verminderte Salzsäuresekretion im Magen bewirkt.

Eine wirksame Therapie ist nur durch die chirurgische Entfernung des Tumors möglich. Nach erfolgreicher Operation kommt es relativ rasch zum Sistieren der Diarrhöen und zur Normalisierung des Elektrolythaushaltes.

Eine gezielte Exstirpation des Tumors ist oft nicht möglich. Findet sich bei der Laparotomie aber weder ein umschriebener Tumor noch eine diffuse Inselzellhyperplasie, so ist eine 2/3- oder subtotale Pankreasresektion gerechtfertigt (56,72,76). Bei Fortbestehen der Symptome ist nur noch die totale Pankreatektomie möglich. Eine Operation unter den zuletzt

genannten Kriterien ist allerdings äußerst schwierig und mit der entsprechenden Komplikationsrate behaftet.

VERNER und MORRISON berichten von einer Heilungsquote nach entsprechender Operation bei rd. der Hälfte der Patienten. Unbehandelt ist die Prognose des Verner-Morrison-Syndroms äußerst schlecht (72).

Todesursachen sind meist Folgen der Diarrhöen, wie Elektrolytentgleisungen und Nierenversagen, sowie bei malignen Tumoren Komplikationen vonseiten der Metastasierung.

6.2. Kasuistik

41-jähriger Patient.

Anamnese:
Vor 15 Jahren Duodenalulcus; seit einem Jahr Druckschmerz im gesamten Oberbauch und hartnäckige Durchfälle. Jetzt Erbrechen, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme und vermehrter Durst.

Vorbehandlung:
Anfang 1970 Versuch eine Laparotomie, die wegen intraoperativen, lebensbedrohlichen Blutdruckabfalls abgebrochen wurde.

Diagnostik:
Labor: Hb: 9,8; Hkt: 29,8; Leuko: 18500; BSG: 26/60;
Gesamteiweiß: 5,1g; Na: 129; K: 1,5; Ca: 6,75; GOT: 24,5
Blutzuckertagesprofil: 422, 344, 130; alle anderen Laborparameter lagen im Normbereich.

Therapie:
Duodenopankreatektomie mit Splenektomie.
Intraoperativ kam es erneut zu einem Blutdruckabfall mit nicht mehr meßbaren Werten; auf Suprarenin und Bird-Beatmung leichte Besserung.

Histologie:
Maligner Inselzelltumor mit allgemeiner Inselzellhyperplasie. Weiterhin chronisch fibrosierende Entzündung, Atrophie des Restparenchyms, Gastroduodenitis, Dünndarmcarcinoide, Lebermetastasen.

Verlauf:
Postoperativ war weiterhin künstliche Beatmung nötig, der Patient erholte sich nicht mehr. Eine Aspirationspneumonie komplizierte den Verlauf zusätzlich, so daß der Patient am 5.postoperativen Tage aufgrund eines Herz-Kreislauf-Versagens bei Pneumonie und schwerer Hypoxie ad exitum kam.

Enddiagnose:
Verner-Morrison-Syndrom bei Inselzellkarzinom.

ZUSAMMENFASSUNG

In der Arbeit wird die Effektivität chirurgischer Eingriffe sowie praeoperativer Diagnostik bei verschiedenen tumorösen Pankreaserkrankungen untersucht. Präventivmaßnahmen sind vorläufig noch nicht möglich. Besteht klinisch der Verdacht auf ein Pankreaskarzinom, so bringen diagnostisch die Sonographie, die Computertomographie sowie die endoskopisch-retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) die besten Ergebnisse. Kann bei suspekter Klinik ein Pankreaskarzinom nicht ausgeschlossen werden, so ist eine Probelaparotomie indiziert. Nur in den wenigsten Fällen ist ein Kurativeingriff in Form einer Duodenopankreatektomie nach Whipple, einer Teilresektion oder einer totalen Duodenopankreatektomie möglich. Diese Eingriffe haben eine hohe Komplikationsrate. Bei nur etwa 15% der Patienten ist eine Heilung zu erwarten, die Prognose ist somit schlecht. Ist ein Kurativeingriff nicht mehr möglich, so kann man einen Palliativeingriff in Form einer biliodigestiven Anastomose bzw. einer Enteroanastomose versuchen, wenn eine Galleabfluß- oder Magen-Darm-Passage-Störung vorliegt. Am häufigsten wurde die Choledochoduodenostomie durchgeführt.
Beim pankreatogenen Hyperinsulinismus stützt sich die Diagnostik auf typische Hyperglykämiesymptome sowie relativ einfach durchführbare Laboruntersuchungen wie Belastungstest, gefolgt von einer Seruminsulinbestimmung. Zur genauen präoperativen Lokalisation sollte unbedingt eine selektive Angiographie durchgeführt werden. Als operative Maßnahmen bieten sich an: Enukleation der Tumoren, Pankreasteilresektion von distal, totale Pankreatektomie sowie Duodenopankreatektomie. Die Prognose ist gut. 71% der Patienten konnten als geheilt entlassen werden.
Über weitere endokrinaktive Pankreas-Tumoren wird an Hand von drei eigenen Patienten berichtet. Es wird das Zollinger-Ellison-Syndrom und Verner-Morrison-Syndrom abgehandelt.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. AIRD, J., LEE, D.R., ROBERTS, J.A.F.:
AOB blood groups and cancer of oesophagus, cancer of pancreas, and pituitary adenoma.
Brit.med.J. 1960 I, 1163

2. ANNACKER, H., Weiss, H.D., KRAMANN, B.:
Endoscopic-Retrograde-Pancreatico-Cholangiography.
Springer, Berlin (1977)

3. ARNOLD,R., FUCHS,K., SIEWERT,R., PEIPER,H.J., CREUTZFELDT,W.:
Zur Morphologie, Klinik, Diagnostik und Therapie des Zollinger-Ellison-Syndroms.
Dtsch.med.Wschr. 99, 607-614 (1974)

4. BECKER,V.:
Über den Zollinger-Ellison-Mechanismus.
Klin.Wschr. 44, 370-375 (1966)

5. BECKER,V.:
Pathologisch-anatomische Aspekte bei endokrin wirksamen Tumoren.
Langenbecks Arch.klin.Chir.88, Kongr.Bd. 329-437 (1971§

6. BEDACHT,R., F.L.RUEFF:
Diagnostik und Therapie des primären pankreatogenen Hyperinsulinismus.
Ther.Ber. 41, 16-28 (1969)

7. BEDACHT,R., F.L.RUEFF:
Insulinproduzierende und nicht-insulinproduzierende Pankreastumoren mit endokrinen Krankheitsbildern.
Mü.med.Wschr. 110, 446-454 (1968)

8. BEHRENDT,W.:
Ein Beitrag zur Pathologie des A-Zellkarzinoms.
Zbl.allg.Path.path.Anat. 140, 199-204 (1963)

9. BELL,E.T.:
Carcinoma of the pancreas. I. A clinical and pathologic study of 609 necropsied cases. II. The relation of carcinoma of the pancreas to Diabetes mellitus.
Am.J.Path. 33, 499 (1957)

10. BODE,O., PROBST,J.:
Metastasierendes Adenocarcinom des Pankreas mit Hyperinsulinismus.
Z.klin.Med. 150, 469 (1953)

11. BRITT,R.P.:
Pedunculated isled-cell-tumor in the duodenum.
J.clin.Path. 19, 272-274 (1966)

12. BROWN,Ch.H., CRILE,G.:
Pancreatic adenoma with intractable diarrhea, hypokalemia, und hypercalcemia.
J.Am.med.Ass. 190, 30-34 (1964)

13. CAMPBELL,J.A., CRIUCKSHANK,A.H.:
Cystadenoma nd cystadenocarcinoma of the pancreas.
J.clin.Path. 15, 432-437 (1962)

14. CLIFFTON,E.E.:
Carcinoma of pancreas. Symptoms, signs and results of treatment in one hundred twenty-two cases.
Arch.Surg. 65, 290-306 (1952)

15. CREUTZFELDT,W.:
Klinik der chronischen Pankreatitis.
In: Henning-Heinkel-Schön. Pathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie des exokrinen Pankreas.
Schattauer, Stuttgart (1964)

16. CREUTZFELDT,W. (Hrsg.):
Origin, chemistry, physiology and pathophysiology of the gastrointestinal hormones.
Schattauer, Stuttgart-New York (1970)

17. CREUTZFELDT,W., CREUTZFELDT,C., ARNOLD,R.:
Gastrin-producing cells.
In: Endocrinology of the gut. Ed. by W.Y.Chey and F.O.Brooks, p.35-62. Thorofare/New Jersey:
Ch.b.Slack Inc. (1974)

18. CREUTZFELDT,W., FRERICHS,H., KETTERER,H., ARNOLD,R.:
Die klinischen Syndrome hormonal aktiver Pankreastumoren.
Chirurg. 42, 97-105 (1971)

19. DÖRKEN,H.:
Epidemiologie und Klinik des Pankreaskrebses.
Internist (Berl.) II, 122-127 (1970)

20. ELLISON,E.H., WILSON,S.D.:
The Zollinger-Ellison-Syndrome: re-appraisal and evaluation of 260 registered cases.
Ann.Surg. 160, 512 (1964)

21. ELLISON,E.H., WILSON,S.D.:
Ulcerogenic tumor of the pancreas.
Proc.Clin.Cancer 3, 225-244 (1967)

22. ENDERLIN,F.:
Einige Aspekte des Zollinger-Ellison-Syndroms aus chirurgischer Sicht.
Chirurg. 42, 106-111 (1971)

23. FISCH,G.D.Jr., ISHAM,W.H., TUCKER,F.C.:
Hyperinsulinism due to hyperplasia of the islets of Langerhans.
Illinois med.J. 120, 290 (1961)

24. FORELL,M.M., BECKER, CREMER, BECK et al.:
Pankreas. In: M.Schwiegk, Handbuch der Inneren Medizin, Bd.3, Verdauungsorgane.

25. FRERICHS,H.:
Die Leucin-Hypoglykämie.
Dtsch.med.Wschr. 90, 960-965 (1965)

26. FRIESEN,St.R., BOLINGER,R.E., PEARSE,A.G.E., McGUIGAN,J.E.:
Serum gastrin levels in malignant Zollinger-Ellison-Syndrome after total gastroectomy and hypophysektomy.
Ann.Surg. 172, 504-521 (1970)

27. GERAUD,J., PASQUIE,M., RASCOL,A., BENAZET,J., JUSKIEWENSKI,S.:
Adenomes Langerhansiens hypoglycemiants chez un enfant de 12 ans.
Ann.Chir.infant. 7, 39-48 (1966)

28. GROETZINGER,K.H., DALLENBACH,F., HEISLER,H.:
Korrelation zwischen chronischen und malignen Pankreaserkrankungen.
Langenbecks Arch.klin.Chir. 325, 47-61 (1969)

29. GULLICK,H.D.:
Carcinoma of the pancreas. A review and critical study of 100 cases.
Medicine (Baltimore) 38, 47-84 (1959)

30. HAAGA, REICH:
Computed Tomography of Abdominal Abnormalities.
The C.V.Mosby Co., St.Louis 1978, S.86ff.

31. HEGEMANN,G.:
Pankreaskopfkarzinom. Diagnose, Indikation, Operationstechnik, Ergebnisse.
Bruns'Beitr.klin.Chir. 216, 97-114 (1968)

32. HEGGLIN,R., SIEGENTHALER,W.:
Differentialdiagnose innerer Krankheiten.
Thieme, Stuttgart, 13.Aufl. (1975) 531-532

33. HERFORT,K.:
Klinische Manifestation der Erkrankungen des exokrinen Pankreas. In: Boecker,W., Pankreas-Diabetes, III.Bad Mergenth.Stoffwechseltagung 1964.
Thieme, Stuttgart (1965)

34. HOLUB,G., FISCHER,M.:
Verbrauchskoagulopathie bei Pankreaskarzinom.
Med.Welt 23, 370-373 (1972)

35. HOWARD,J.M.:
Pancreatico-duodenectomy: Fourty-one consecutive Whipple resections without an operative mortality.
Ann.Surg. 168, 629-640 (1968)

36. HOWARD,J.M., JORDAN,G.L.:
Surgical disease of pancreas.
Pitman Medical Publ.Ltd., London (1960)

37. KREMER et al.:
Erfolgsaussichten von Radikaleingriffen bei den sog. peripapillären Carcinomen.
Chirurg. 38, 278-284 (1967)

38. KERNEN,J.A., POLETTI,B.J.:
Metastatic islet-cell carcinoma of the pancreas with long survival.
Am.J.Gastroent. 44, 52-56 (1965)

39. KÜMMERLE,F.:
Probleme der Erkennung und Behandlung maligner Tumoren des Pankreas. In: Pathologie, Biochemie und Therapie der Pankreaserkrankungen. Hrsg. Beck.
Schattauer, Stuttgart (1967)

40. KÜMMERLE,F.:
Langzeitbeobachtungen nach totaler Pankreatektomie.
Mü.med.Wschr. 111, 683 (1969a)

41. KÜMMERLE,F.:
Erkennung und Behandlung maligner Pankreasgeschwülste.
In: Schönbach,G. (Hrsg): Pankreaserkrankungen. Pathologie, Diagnostik und Therapie.
Schattauer, Stuttgart (1969b)

42. LAROCHE,G.P., FERRIS,D.O., PRIESTLEY,J.T., SCHOLZ,A.D., DOCKERTY,M.B.:
Hyperinsulinism.
Arch.Surg. 96, 763-772 (1968)

43. LAURENT,J., DERBY,G., FLOQUET,J.:
Hypoglycaemic tumors.
Amsterdam: Excerpta Medica (1971)

44. LUND,Fl.:
Carcinoma of the pancreas.
Acta chir.Scand. 134, 461-465 (1968)

45. LUTZ,H.:
Ultraschalldiagnostik (B-Scan) in der Inneren Medizin. Lehrbuch und Atlas.
Springer, New York (1978)

46. MARKS,I.N., SELZER,G., LOUW,J.H., BANK,S.:
Zollinger-Ellison-syndrome in a Bantu woman, with isolation of a gastrin-like substance from the primary and secundary tumors. I.Case report. II.Extraction of a gastrin-like activity from tumors.
Gastroenterology 41, 77-87 (1961)

47. MATSUMOTO,K.K., PETER,J.B., RAYMOND,G., SCHULTZE,M.D., HAKIM,A.A., FRANCK,P.T.:
Watery diarrhea and hypokalemia associated with pancreas islet-cell carcinoma.
Gastroenterology 50, 230-242 (1966)

48. McINTOSH,H.W., ROBERTSON,H.R., WALTERS,W., RANDALL,R.V.:
Functioning islet-cell carcinoma of the pancreas with metastases and prolonged survival.
Arch.Surg. 80, 1021 (1960)

49. MENGOLI,L., LE QUESNE,L.P.:
Blind pancreatic resection for suspected insulinoma. A review of the problem.
Brit.J.Surg. 54, 749-756 (1967)

50. MEYTHALER,Fr., MÜLLER,A.:
Pancreopathia hypo-glycemia.
Ärztl.Forsch. 20, 337-350, 467-499, 518-548 (1966)

51. MONGE,J.J., JUDD,E.S., GAGE,R.P.:
Radical pancreatoduodenectomy. A 22-year experience with the complications, mortality rate and survival rate.
Ann.Surg. 160, 711-722 (1964)

52. MOORE,R.G., YOUNGHUSBAND,J.D.:
Carcinoma of the head of the pancreas. A review of 49 personal cases.
Brit.J.Surg. 41, 562-574 (1954)

53. NEUNDÖRFER,B.:
Störungen des zentralen und peripheren Nervensystems bei Hyperinsulinismus.
Fortschr.Med. 91, 193-194 (1973)

54. OLSSON,O.:
Angiographic diagnosis of an islet cell tumor of the pancreas.
Acta chir.scand. 126, 346-351 (1963)

55. ONUIGBO,W.I.B.:
Lung cancer metastasis to the pancreas and its surrounding lymph nods.
Brit.J.Dis.Chest. 60, 152-155 (1966)

56. PABST,K., KÜMMERLE,F., HENNEKEUSER,H.H., MAPPES,G.:
Beitrag zum Krankheitsbild des Verner-Morrison-Syndroms.
Dtsch.med.Wschr. 94, 9-13 (1969)

57. RAIA,S.:
Malignant tumors of exocrine pancreas: anatomo-clinical study of 150 cases.
Rev.Hosp.Clin.Fac.Med. S.Paolo 18, 1-16 (1963)
(portugiesisch)

58. RAITHEL,D., MÜHE,E., WILLITAL,G.:
Operative und konservative Behandlung des Hyperinsulinismus.
Chirurg. 42, 121-124 (1971)

59. RETTENMAIER,G.:
Technik und Ergebnisse der sonographischen Pankreasdiagnostik. Leber, Magen, Darm. 2, 88-90 (1972)

60. RUEFF,F.L., MEISNER,H.:
Zur Therapie der Gallengangsläsion.
Langenbecks Arch.Chir. 331, 87-107 (1972)

61. RÜCKERT,K., KÜMMERLE,F.:
Totale Duodenopankreatektomie als Regeloperation beim Pankreascarcinom.
Chirurg. 49, 162-166 (1978)

62. RUPPIN,H.:
Klinische Diagnostik von Pankreaserkrankungen.
Zschr.f.Allgemeinmed. 24, 1230-1241 (1976)

63. SAUVE,L.:
Des pancreatectomies et specialment de la pancreatectomie cephalique.
Rev.Chir. 37, 113-152 und 335-385 (1968)

64. SCHLICK,U.:
Über das Pankreaskarzinom.
Inaug.Diss. (med.) Heidelberg (1969)

65. SEIFERT,G.:
Die Pathologie des kindlichen Pankreas.
Thieme, Leipzig (1956)

66. SILVER,G.B., LUBLINGER,R.K.:
Carcinoma of the pancreas. A clinicopathologic survey.
Surg.Gynec.Obstet. 86, 103-176 (1948)

67. SKILLERN,P.G., McCORMACK,L.J., HEWLETT,J.S., CRILE,G.jr.:
Hyperinsulinism due to islet-cell tumors stimulating sarcoma. A report of tow cases of large tumors composed of round and spindle cells associated with hyperglycemia.
Diabetes 3, 133 (1954)

68. SOMMERS, Sh.C., MURPHY,S.A., WARREN,Sh.:
Pancreatic duct hyperplasia and cancer.
Gastro-Enterology 27, 629 (1954)

69. SPATH,F., KÖLLE,W.:
Über den derzeitigen Stand der Chirurgie des Pankreaskopfkarzinoms.
Langenbecks Arch.Chir. 278, 272-289 (1954)

70. SUMMERSKILL,W.H.J.:
Malabsorption and jejunal ulceration due to gastric hypersecretion with pancreatic islet-cell hyperplasia.
Lancet I, 120-123 (1959)

71. TREDE,M., RÖHER,H.D., LINDER,F.:
Chirurgische Behandlung des Hyperinsulinismus.
Med.Klin. 68, 1097-1100 (1973)

72. VERNER,J.V., MORRISON,A.B.:
Non-B islet tumors and the syndrome of the watery diarrhea, hypokalemia and hypochlorhydria.
Clinics in Gastrent. 3, 595-608 (1974)

73. WARREN,K.W., VEIDENHEIMER,M.C., PRATT,H.S.:
Pancreatocuodenectomy for periampullary cancer.
Surg.clin.N.Am. 47, 639-645 (1967)

74. WETZEL,V., MEYER-WEGENER,H.G.:
Zur Klinik des Pankreas-Carcinoms.
Ärztl.Wschr. 9, 721-724 (1954)

75. WHIPPLE,A.O., FRANTZ,V.K.:
Adenoma of islet cells with hyperinsulinism.
Ann.Surg. 101, 1299-1335 (1935)

76. ZENKER,R., FORELL,M.M., ERPENBECK,R.:
Zur Kenntnis eines seltenen durch ein Pankreasadenom verursachten Krankheitssyndroms.
Dtsch.med.Wschr. 91, 634-638 (1966)

77.ZOLLINGER,R.M.:
Ulcerogenic tumors of the pancreas.
Rev.int.Hepat. 16, 649-660 (1966).

L e b e n s l a u f

Am 26.Februar 1948 wurde ich als erstes von zwei Kindern des prakt.Arztes Dr.Eugen Heid und seiner Ehefrau Anna, geb. Hornberger, in Fürstenfeldbruck/Obb. geboren.

1955 wurde ich in die Volksschule Tapfheim/Schw. eingeschult. Vier Jahre später wechselte ich auf die Oberrealschule Fürstenfeldbruck, zwei Jahre später auf das Neusprachliche Gymnasium in Donauwörth. Von 1966 - 1969 besuchte ich das Neusprachliche Gymnasium des Frankenlandschulheimes in Gaibach/Ufr., an dem ich im Juni 1969 die Reifeprüfung ablegte. Vom Wehrdienst wurde ich zunächst aus gesundheitlichen Gründen zurückgestellt, später gänzlich befreit.

Im Sommersemester 1972 begann ich an der Ludwig-Maximilian-Universität in München mit dem Studium der Humanmedizin, nachdem ich vorher bereits 4 Semester an derselben Universität Physik studiert hatte. Im Frühjahr 1978 legte ich das Staatsexamen der Humanmedizin ab und erhielt am 8.Mai 1978 meine Approbation. Am 10.Mai 1978 heiratete ich die Verwaltungsangestellte Veronika Felbermayr, die die österreichische Staatsbürgerschaft besitzt. Von Juni 1978 bis Juni 1979 war ich als chirurgischer Assistenzarzt im Krankenhaus St.Elisabeth in Dillingen a.d.Donau tätig.

Nach dem plötzlichen Tod meines Vaters übernahm ich im Juli 1979 dessen Landpraxis in Tapfheim als prakt.Arzt.

Herrn Prof. Dr. F. Rueff bin ich für
die Überlassung der Dissertation dankbar.

Für die freundliche Unterstützung
danke ich
Herrn Dr. Weber und
Herrn Dr. Hauer